

# Manejo do paciente anticoagulado em cirurgia oral

Clique ou toque aqui para introduzir texto.

**Yolanda Varela Maceiras**

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

**Gandra, 30 de junho de 2020**

**Yolanda Varela Maceiras**

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

# **Manejo do paciente anticoagulado em cirurgia oral**

Trabalho realizado sob a Orientação de 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.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## Declaração do orientador

Eu, Marco André Martins, com a categoria profissional de Professor Auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador da Dissertação intitulada *“Manejo do paciente anticoagulado em cirurgia oral*, do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, **“Yolanda Varela Maceiras”**, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão a provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 30 de junho de 2020

---

O Orientador



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## AGRADECIMENTOS

Aos meus querido pais, por sempre me apoiarem em todos os meus projetos, nunca duvidando de minhas possibilidades.

À minha binómia por todas as experiências compartilhadas, companheira de escola e de vida.

A meu orientador o Professor Doutor Marco André Martins e a Dr<sup>a</sup> Maria Cristina Sant´Ana, pelas suas recomendações, por se encontrarem comigo, mesmo durante os seus dias de trabalho no hospital, para tentar organizar que pudéssemos fazer algumas cirurgias com eles (infelizmente não foi possível devido à situação da COVID- 19) e pela sua orientação ao longo da tese.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



## RESUMO

Os pacientes hipocoagulados, são aqueles que por várias razões, especialmente cardiovasculares, precisam de medicamentos especiais (de administração oral ou subcutânea) que os ajudem a ter o sistema circulatório a funcionar corretamente, e assim o seu sangue não coagule, impedindo o paciente de sofrer algum tipo de tromboembolismo.

Atualmente, os pacientes que encontramos nos nossos gabinetes dentários, são uma população cada vez mais envelhecida, sendo, por isso, cada vez mais comum encontrarmos, ao longo da nossa vida profissional, com pacientes que sofrem de patologias de coagulação. É necessário dizer, que devemos ter atenção especial com este tipo de paciente na nossa atividade diária como médicos dentistas, mas principalmente, ao realizar um ato cirúrgico odontológico, seja a extração de um dente ou da colocação de um implante, já que esse tipo de doente, tem maior risco de sangramento, e devemos saber como agir corretamente nesses casos, avaliando sempre as possíveis complicações e os benefícios. Sabendo, em cada momento quais as diretrizes que se devem considerar antes de os tratar.

É de salientar que se deve ter em consideração uma anamnese cuidada, história clínica atualizada, o tipo de medicação crónica que tomam dando relevância à via de administração que usam, quais os valores de referência do INR – razão normalizada internacional -, se seguem ou não uma dieta equilibrada, respeitando os requisitos que pode existir, com alguns alimentos (especialmente aqueles com vitamina K) que podem interferir com o seu estado de coagulação. O paciente deve ser avaliado, numa visão conjunta para poder ser atendido da melhor maneira possível.

## PALAVRAS-CHAVE

Paciente hipocoagulado, antiagregante plaquetário, anticoagulated therapy, extração dentaria, Sintrom®.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## **ABSTRACT**

Anticoagulated patients are those who, for various reasons, especially cardiovascular, need special medications (administered orally or subcutaneously) that help them to have their circulatory system functioning properly, and thus their blood does not clot, preventing the patient from suffering any type thromboembolism.

Today, the population that we find in our dental offices, is a population more and more infected, so it is more and more common to meet throughout our professional life, with patients who suffer from coagulation pathologies. It is necessary to say, that we must pay special attention to this type of patient in our daily activity as a dentist, but mainly, when performing a dental surgical act, either the extraction of a tooth or the placement of an implant, among other things, already that this type of patient has a higher risk of bleeding, and we must know how to act correctly in these cases, always evaluating possible complications and benefits. Knowing at all times what guidelines we should consider before treating them.

We must also take into consideration, the type of medication they take for their pathology, the route of administration they use, what are the appropriate INR values or know the foods they carry, since, depending on the medication, some foods (especially those with vitamin K) can interfere with your clotting state. In addition to many other aspects to assess for its proper treatment,

That is to say, we must have a joint view of the patient in order to be able to serve him in the best possible way.

## **KEYWORDS**

Anticoagulated patient, antiplatelet platelet, anticoagulated therapy, dental extraction, Sintrom.



**CESPU**

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

## ÍNDICE GERAL

<i>1. INTRODUÇÃO</i> .....	<b>1</b>
<i>2. OBJETIVOS E HIPÓTESE</i> .....	<b>3</b>
<i>3. MATERIAIS E MÉTODOS</i> .....	<b>3</b>
<i>4. RESULTADOS</i> .....	<b>5</b>
<i>5. DISCUSSÃO</i> .....	<b>9</b>
5.1 -PROCESSO DE COAGULAÇÃO-HEMÓSTASE.....	<b>9</b>
5.1.1. NOVO MODELO DA CASCATA DE COAGULAÇÃO.....	<b>10</b>
5. 2 TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE NA MEDICINA DENTÁRIA.....	<b>13</b>
5.3 DOENÇAS QUE REQUEREM UMA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE .....	<b>13</b>
5. 4 FÁRMACOS ANTICOAGULANTES .....	<b>14</b>
5. 5 CONSIDERAÇÕES DOS PACIENTES TRATADOS COM VARFARINA NO CONSULTORIO .....	<b>17</b>
5. 6 NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS (DOACs).....	<b>17</b>
5. 7 VANTAGENS DOS DOACs FACE OS AVKs .....	<b>18</b>
5. 8 CARACTERÍSTICAS DOS DISTINTOS DOACs.....	<b>19</b>
5. 9 DESVANTAGENS DOS DOACS FACE OS AVKs.....	<b>20</b>
5. 10 REVERSÃO DO EFEITO ANTICOAGULANTE DOS DOACs .....	<b>20</b>
5.11 CONSIDERAÇÕES DOS PACIENTES TRATADOS COM DOACs NO CONSULTÓRIO DENTÁRIO ...	<b>21</b>
5.12 CONSIDERAÇÕES DO DOENTE ANTIAGREGADO NO CONSULTÓRIO DENTÁRIO .....	<b>22</b>
5. 13 TERAPÊUTICA DOS PACIENTES ANTICOAGULADOS E ANTIAGREGADOS NO PROCESSO PERI - OPERATORIO .....	<b>23</b>
5. 14 -TERAPÊUTICA DO PACIENTE ANTICOAGULADO E ANTIAGREGADO NA CLÍNICA DENTÁRIA	<b>24</b>
5. 15 RISCOS ASSOCIADOS AOS PROCEDIMENTOS DENTÁRIOS.....	<b>25</b>
5. 16 RISCO ASSOCIADO AO PRÓPRIO PACIENTE .....	<b>25</b>
5. 17 PROTOCOLOS DE ACÇÃO NA CLÍNICA DENTÁRIA PARA DOENTES HIPOCOAGULADOS COM BASE NAS PROVAS CIENTÍFICAS MAIS ACTUAIS DISPONÍVEIS. ....	<b>26</b>
<i>6. CONCLUSÕES</i> .....	<b>30</b>
<i>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-VANCOUVER</i> .....	<b>32</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Nos dias de hoje, é cada vez mais comum as pessoas sofrerem de patologias cardíacas. As perturbações trombóticas continuam a ser uma das principais causas de morte no mundo ocidental <sup>1</sup> que se deve a múltiplos fatores como o envelhecimento da população e o aumento da sua esperança média de vida, aumentando também o número de doentes que tomam anticoagulantes como tratamento para as suas patologias cardíacas/coronarianas ou como medida preventiva. <sup>2</sup>

À medida que os pacientes envelhecem, as suas patologias, especialmente as de natureza cardiovascular ou aterosclerótica, são também susceptíveis de aumentar. A obstrução do fluxo sanguíneo por um coágulo pode causar isquemia. A formação de trombos pode ser produzida por lesões vasculares, pela activação do coágulo ou pela interrupção do fluxo sanguíneo venoso e arterial. <sup>3</sup>

Com o avançar da idade, verifica-se um aumento de alguns fatores de coagulação, uma diminuição da antitrombina e dos inibidores do plasminogénio, favorecendo a formação de fibrina, assim como uma redução da fibrinólise. Se a estes fatores acrescentarmos uma mobilidade reduzida, normalmente associada à idade, e um aumento da estase sanguínea, o risco de tromboembolismo venoso aumenta. Além disso, as lesões ateroscleróticas e o aumento de pacientes que sofrem de fibrilação atrial em idades mais avançadas favorecem o aumento da trombose e do embolismo arterial. <sup>4</sup>

Pode-se, portanto, afirmar que, a idade avançada, é o fator de risco mais importante para os episódios trombóticos, com um crescimento exponencial em maiores de 70 anos, estimando uma incidência de 0,4% de episódios trombóticos por ano e duplicando o risco de recorrência naqueles que já sofreram um episódio anterior. <sup>4</sup>

Mas a velhice não é o único fator de risco que enfrentamos. Ser fumador é também um fator de risco, tal como o é o excesso de peso (IMC >30), colocação de um marca-passo ou uma via central, o facto de ter sofrido um acidente cerebrovascular (ACV) ou enfarte

agudo do miocárdio (IAM) prévio, insuficiência cardíaca congestiva ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), síndrome nefrótica, cancro (especialmente se tratado com quimioterapia ou se tem metástases), doenças mieloproliferativas, vírus da imunodeficiência humana (VIH), vasculite (como a doença de Bechet ou granulomatose de Wegener), doença inflamatória intestinal, trombofilias (com défice de fatores VIII,V, proteínas C e S), diabetes mellitus, hiperlipoproteinemia A e fibrilação atrial. <sup>4</sup>

A fibrilação atrial é a arritmia mais frequente na população idosa, geralmente associada a doenças cardíacas crónicas isquémicas e hipertensivas. Esta patologia favorece o desenvolvimento de trombos no interior do átrio, tornando-se uma das principais causas de embolias e desencadeamento de acidentes vasculares cerebrais. <sup>4</sup>

Ao longo da história, foram utilizados três medicamentos principais na prevenção e tratamento da doença trombótica: anticoagulantes, que inibem a coagulação do sangue, antiagregantes, que inibem a função plaquetária, e fibrinolíticos, que ativam o mecanismo da fibrinólise. Em alguns casos, os medicamentos antitrombóticos podem ser utilizados em associação com outros medicamentos. <sup>4</sup>

Podemos constatar que, devido a diferentes causas, o número de pacientes anticoagulados aumentou e, por sua vez, e o número destes pacientes que necessitam de tratamento dentário também se tornou mais elevado pelo que é necessário que os profissionais de saúde oral, como os médicos dentistas, sejam atualizados sobre as regras e protocolos para tratar estes doentes da forma mais eficaz e controlada. Com base no facto de serem doentes que têm um maior risco hemorrágico, Deve ter-se em conta os diferentes procedimentos dentários que podem realizar-se na prática clínica diária, sabendo também que há um risco acrescido de eventos tromboembólicos associados a alterações na medicação pelo que se deve compreender todo o processo de coagulação e hemostasia para um correto atendimento aos pacientes. <sup>4</sup>

## 2. OBJETIVOS E HIPÓTESE

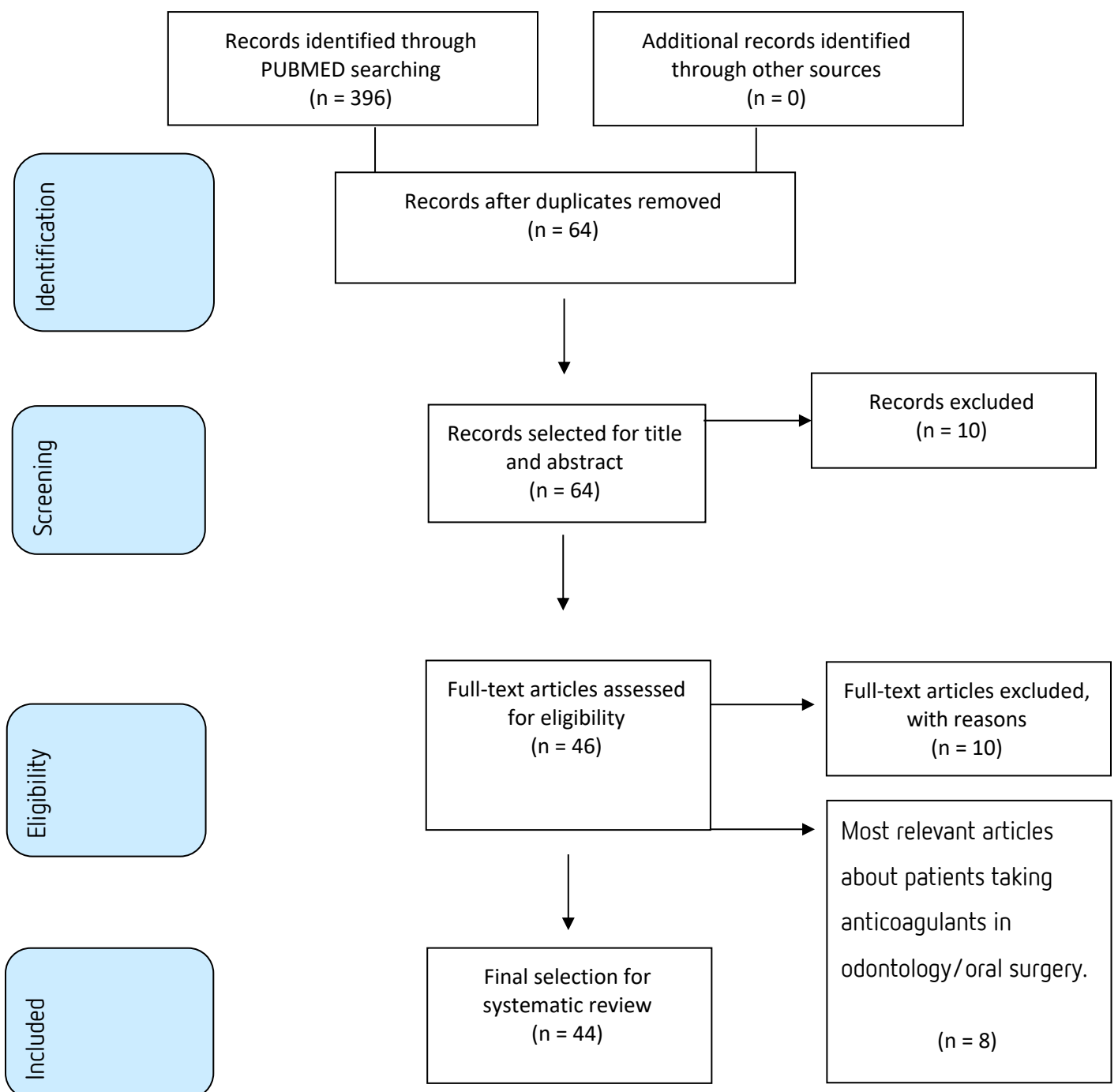
Esta revisão bibliográfica pretende clarificar os protocolos mais atuais e recentes a aplicar no caso de um paciente hipocoagulado que necessite de uma intervenção na cavidade oral e reunir informações e diretrizes que devem ser seguidos na prática clínica diária.

## 3. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada usando a base de dados *PubMed* com as palavras-Chave: terapia anticoagulante, paciente hipocoagulado, varfarina, extração dentária, agente antiplaquetário. Foram incluídos os seguintes critérios: artigos escritos em espanhol, português e inglês, disponíveis em texto completo, desde 2010 até ao presente.



Diagrama utilizado para a realização deste trabalho.



#### 4. RESULTADOS

Foram encontrados 396 artigos na *PubMed*, posteriormente foram seguidos critérios como: eliminação de todos os que se encontravam duplicados, aqueles que repetiam a mesma informação, estudos que não eram significativos ou não forneciam informações suficientes ou que eram incompreensíveis. Seguidamente, ficou-se com 64 artigos, dos quais foram excluídos 10 por serem baseados em estudos pouco relevantes e 10 por repetirem informações que já estavam em outros artigos e de forma mais completa.

Finalmente, esta revisão é baseada em 44 artigos, considerados os mais recentes e completos no manuseamento dos pacientes sobre terapia anticoagulante.

Os resultados mais relevantes que se encontraram foram os seguintes: anteriormente era habitual interromper a terapia de anticoagulação nestes pacientes, antes de uma cirurgia; todavia, atualmente, este tipo de ações já não são opções recomendadas. Partilhando a evidência científica, a literatura mostra-nos como esta tendência está a mudar, especialmente com a chegada dos novos anticoagulantes os anticoagulantes orais diretos – DOACs -. <sup>5, 6, 7</sup> A introdução no mercado dos DOACs mostra uma nova prática clínica na medicina geral e na medicina dentária diante deste tipo de pacientes <sup>5, 8, 9, 10</sup> São ainda necessários muitos mais estudos e investigações, especialmente na área da medicina dentária, para poder estabelecer protocolos mais claros para as distintas intervenções. <sup>5, 9, 11</sup>

Há a salientar que um bom controlo da hemostase é essencial, assim como uma história clínica completa do paciente, valorizando os seus possíveis riscos hemorrágicos e os riscos associados à intervenção preconizada. <sup>9, 12, 13, 14</sup>

Artigos mais relevantes que se centram no paciente hipocoagulado, no âmbito exclusivo da medicina dentária/cirurgia oral.

Artigo	Resultados	Conclusões
<p><b>Post-operative Bleeding Risk in Dental Surgery for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Meta-analysis of Observational Studies</b> Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. 2017;8:58.</p>	<p>Trinta e dois artigos em texto completo foram avaliados quanto à elegibilidade e 20 estudos foram excluídos de acordo com os critérios de seleção. Finalmente, 12 estudos e um total de 2102 pacientes com OAT e 2271 pacientes sem OAT foram incluídos. Uma análise combinada indicou que o risco de sangramento pós-operatório em pacientes com OAT é maior que o de pacientes sem OAT</p>	<p>De acordo com as evidências atuais, os pacientes com OAT estavam sob um risco maior de sangramento pós-operatório do que os pacientes sem OAT após uma pequena cirurgia dentária. Para as cirurgias de implantes dentários e extrações dentárias, o estudo não demonstrou um risco maior de sangramento nos pacientes com OAT em comparação com os pacientes sem OAT. Além disso, os NOACs podem ser mais seguros que os antagonistas da vitamina K na cirurgia de implantes dentários.</p>
<p><b>Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions (Review)</b> Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, van Galen KP. 2018(7).</p>	<p>Da pesquisa inicial resultou um total de 382 artigos, 287 artigos foram selecionados pelos título e resumo. Foram obtidos textos completos dos 19 artigos que pareciam ser potencialmente relevantes. Quatro ensaios clínicos em pessoas tratadas com VKAs foram elegíveis para inclusão. Nenhum ensaio sobre</p>	<p>Mais pesquisas são necessárias para confirmar a associação entre sangramento e a presença de periodontite grave, conforme descrito em um dos artigos incluídos, e para descobrir se o TXA tem um papel na prevenção do sangramento nesses casos.</p>

	<p>peçoas tratadas com DOACs foi considerado elegível para esta revisão.</p>	
<p><b>Dental extraction in patients on warfarin treatment</b> Abdullah WA, Khalil H. 2014 Aug 19;6:65-69.</p>	<p>Um total de 35 pacientes (16 mulheres e 19 homens) com idades entre 38 e 57 anos (média = 48,7) foram incluídos no presente estudo. Todos os pacientes foram submetidos à extração simples de um dente enquanto estavam em tratamento com varfarina. foi observado em 88,6% dos pacientes. Sangramento moderado ocorrendo em 11,4% de todos os casos. O INR dos pacientes variou de 2,00 a 3,50, com 77,2% dos pacientes com INR entre 2,0 e 2,5 no dia da extração. Não foi encontrado sangramento grave que necessitasse de tratamento hospitalar após qualquer extração.</p>	<p>No presente estudo, demonstramos que a extração simples de dentes em pacientes em tratamento com varfarina pode ser realizada com segurança, sem alto risco de sangramento, desde que o INR seja igual ou inferior a 3,5 no dia da extração. Um acompanhamento e monitoramento rigorosos dos pacientes em uso de varfarina é obrigatório após a extração dentária.</p>
<p><b>Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants?</b> Caliskan M, Tukul HC, Benlidayi ME, Deniz A. 2017 Nov 1;22(6):e767-e773.</p>	<p>Um total de 84 pacientes (48 homens, 36 mulheres) foram incluídos neste estudo. A idade média dos pacientes foi de 57. O número de pacientes com sangramento leve e moderado foi significativamente maior no grupo varfarina em comparação com outros grupos no 2º dia pós-extração estatisticamente significativo no sétimo dia pós-extração.</p>	<p>Os pacientes que tomaram varfarina tiveram mais sangramento em comparação aos pacientes que tomaram anticoagulantes orais diretos após as extrações dentárias. Em pacientes que tomam anticoagulantes orais diretos, extrações simples de dentes podem ser realizadas com segurança, sem</p>

		alterar o regime anticoagulante como uso de agentes hemostáticos locais.
<p><b>Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications.</b></p> <p>Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. 2016;16(1):5.</p>	<p>Para pacientes que requerem extração dentária simples ou procedimentos menores de cirurgia oral, geralmente não é necessária a interrupção do NOA, enquanto um controle maior do sangramento e descontinuação do medicamento (pelo menos 24 h) deve ser solicitado antes dos procedimentos cirúrgicos invasivos, dependendo da funcionalidade renal.</p>	<p>A análise da literatura mostrou que a variabilidade farmacocinética interindividual dos NOAs é grande. Os quatro medicamentos mais avançados em seus procedimentos clínicos e regulatórios (dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban e edoxaban) diferem na taxa e extensão da adsorção digestiva e nos mecanismos e taxa de eliminação, predominantemente renal ou hepatobiliar.</p>
<p><b>Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran.</b></p>	<p>Não há necessidade de monitorizaçãoregular da coagulação dos pacientes em terapia com dabigatran. A interrupção ou não temporária do dabigatran deve ser</p>	<p>É necessário desenvolver diretrizes clínicas para o manuseamento pré-operatório e pós-operatório desses novos anticoagulantes orais em procedimentos cirúrgicos orais e</p>

<p>Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. 2017 Feb 1;9(2):e289-e293.</p>	<p>avaliada de acordo com o risco de sangramento envolvido no procedimento odontológico a ser realizado.</p>	<p>avaliar cuidadosamente o risco de sangramento do tratamento odontológico, bem como o risco trombótico de suprimir o novo anticoagulante oral.</p>
<p><b>Normas de orientação clínica dos pacientes hipocoagulados em medicina dentária.</b>  Mendonça, Carlota Inês Duarte. 2018.</p>	<p>Revisão de 52 artigos para as recomendações clínicas descritas no artigo</p>	<p>Este NOC foi elaborado com base as revisões bibliográficas mais recentes para estabelecer protocolos para a consulta de medicina dentária.</p>

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 -PROCESSO DE COAGULAÇÃO-HEMÓSTASE

O sistema de hemostase é um sistema de defesa essencial, impede a perda de sangue e favorece a reparação do dano tecidual e vascular. Participa também na reparação e revascularização do tecido conjuntivo. <sup>15</sup>

A hemóstase é um processo que serve para prevenir e parar o sangramento e para conter o sangue dentro dos vasos sanguíneos. É a primeira fase da cicatrização.; inclui a coagulação da sangue e a formação de um coágulo estável de fibrina. A hemóstase pode dividir-se em dois tipos de hemóstase, a primária e a secundária. <sup>15</sup>

A hemóstase primária consta de três fases:

1. Fase endotelial de vasoconstrição, de mecanismo neurogénico. É transitória e reduz a fuga de sangue, dando tempo a que atuem o resto de mecanismos.
2. Fase de adesão plaquetária ao colagénio do endotélio a través de uma glicoproteína GPIb e a interação com o fator de Von Willebrand.

3. Fase de agregação plaquetária, na que se formam pontes de fibrogénio entre as diferentes plaquetas devido a glicoproteína GPIIb/IIIa. Formando assim o tampão hemostático. <sup>13, 15</sup>

Relativamente à hemóstase secundária, esta apresenta como objetivo final a formação do coágulo estável de fibrina. Para a obtenção da fibrina precisamos a ativação da trombina (coágulo instável) a través de uma cascata de proteínas (esta cascata apresenta-se com dois caminhos convergentes, um extrínseco e um intrínseco, que simultaneamente) transformando assim o fibrinogénio em fibrina, obtendo finalmente o coágulo estável de fibrina.<sup>13</sup> O contrário da hemostase é a hemorragia. O equilíbrio entre a hemorragia e o trombo durante o tratamento anticoagulante pode ser perturbado, tanto por uma inibição insuficiente da coagulação, como por um tratamento antitrombótico excessivo. <sup>16</sup>

### 5.1.1. NOVO MODELO DA CASCATA DE COAGULAÇÃO

Durante anos considerou-se que a cascata de coagulação tinha duas origens diferentes (a via intrínseca e a via extrínseca), mas demonstrou-se que estas vias não funcionam em paralelo ou independentemente uma das outras, dando origem ao novo modelo celular. <sup>16, 17</sup> O fator tecidual e o fator VII estão envolvidos na ativação do factor IV, pelo que as duas vias intrínsecas e extrínsecas funcionam conjuntamente desde o início do processo. <sup>16, 17</sup> Todo o processo necessita de três fases consecutivas: a fase inicial, a fase de amplificação e a fase de propagação. Nestas duas últimas fases estão envolvidas as plaquetas e a trombina. <sup>16, 17</sup> A nova cascata apresenta a formação de fibrina como resultado conjunto de dois processos. A coagulação (de trombina) e atividade plaquetária, onde ambas se complementam. <sup>16, 17</sup> Atualmente é igualmente aceite que o principal responsável pelo início da coagulação sanguínea é a exposição do FT. Ao contrário do antigo modelo da cascata de coagulação, o modelo celular inclui reações importantes entre as células diretamente envolvidas na hemostasia (células réceptoras do FT como monócitos ou fibroblastos), para além de factores da coagulação. <sup>16, 17</sup>

Quanto ao **modelo celular**, este identifica as membranas das células receptoras FT, plaquetas e locais onde ocorre a ativação do fator de coagulação. Proporciona uma

melhor compreensão do sistema hemostático e interações entre os fatores solúveis e superfícies celulares, considerando as células como elementos essenciais capazes de dirigir o processo hemostático, salientando a importância do complexo FT/FVIIa, considerando que ocorre em três fases e em diferentes superfícies.<sup>16,17</sup> Na fase inicial o fator tecidual VIIa ativa o factor X direta e indiretamente através do fator IXa, transformando pequenas entidades de protrombina em trombina.<sup>16,17</sup> Na fase de amplificação, a trombina, juntamente com o sangue e os fosfolípidos ácidos plaquetários, participa num processo de *feedback* para a ativação dos factores XI, IX, VIII e V e para a aceleração das plaquetas. Estes fatores são então atraídos para a superfície das plaquetas para processos de ativação e multiplicação.<sup>16,17</sup> Já na fase de propagação dá-se a amplificação do processo entre trombina e as plaquetas, com a ativação de todos os fatores anteriores, o que origina a ativação de grandes quantidades do fator X para formar o complexo de protrombinasa e converter a protrombina em trombina, e fibrinogénio em fibrina. O processo final dá-se na superfície da plaqueta e é acelerado de modo a gerar grandes quantidades de trombina e fibrina.<sup>16,17</sup>

#### PAPEL DA PLAQUETA

A ativação plaquetária altera a permeabilidade da membrana, permitindo a entrada de cálcio e a saída de suportes quimiotácticos, que atraem os fatores de coagulação para a sua superfície. O factor V e os fosfolípidos ácidos são libertados para o processo de coagulação.<sup>16,17</sup>

Para contrariar a trombose, inibem-se os fatores pelos quais ocorre a cascata de coagulação (fator X, fator dos tecidos, trombina e protrombina) ou tenta-se contrariar a atividade de outros fatores, tais como o VIII.<sup>16,17</sup> Atualmente não é possível inibir o fator VII, mas os estudos para inibir o fator X são promissores.<sup>16,17</sup> O fator VIII apesar de não ser um fator principal na cascata de coagulação é muito importante neste processo, e a sua inibição com as heparinas tem sido e continua a ser utilizada com grande sucesso, devido ao seu fácil controlo e baixo risco de hemorragia.<sup>16,17</sup>



A inibição da protrombina com medicamentos antivitaminas K, é a terapia mais utilizada para a prevenção crónica de processos trombóticos. No entanto, é difícil manter um nível permanente de inibição da coagulação, evitando eventos trombóticos, é de salientar que uma inibição excessiva de um único fator da cascata pode causar um risco de hemorragia para o paciente.<sup>16,17</sup> Desta forma, a nova cascata apresenta a formação de fibrina, como resultado conjunto dos processos que são, a coagulação e a atividade plaquetária, em que ambos se complementam.<sup>16,17</sup>

### FIBRINÓLISE OU HEMOSTASE TERCIÁRIA

A sua função é remover os coágulos de fibrina no processo de cicatrização, e remover os coágulos intravasculares para prevenir a trombose. O resultado final deste sistema é a plasmina. A plasmina degrada a fibrina em produtos de degradação (PDF e dímero D). A plasmina é produzida a partir de um precursor inativo, o plasminogénio, através da acção de 2 ativadores, o ativador tecidual do plasminogénio - t-PA- e o ativador da urocina (u-PA).<sup>17</sup>

A fibrinólise começa quando o t-Pa é libertado do endotélio em resposta a vários estímulos, tais como uma oclusão venosa, um trombo entre outros. Uma vez libertado, o t-Pa liga-se à fibrina para ativar o plasminogénio em plasmina e degradar a fibrina do coágulo.<sup>17</sup>

## II- TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE E ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIA

A Organização das Nações Unidas (ONU) afirma que a população idosa mundial está a aumentar 2% por ano, e espera-se que essa quantia continue a aumentar ao longo do tempo.

De acordo com o Ministério da Saúde Português, cerca de 40% das mortes registadas em Portugal deveram-se a problemas cardiovasculares, e metade destas foram acidentes vasculares cerebrais - AVC. Portanto, diversas patologias cardiovasculares requerem uma terapia anticoagulante para evitar riscos trombóticos e até mesmo a morte. Em Portugal, existem cerca de 100.000 doentes anticoagulados, quantia esta que continua a aumentar.<sup>18</sup>

## 5.2 TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE NA MEDICINA DENTÁRIA

Na ausência de protocolos claros, na área da medicina dentária, que estabeleçam as orientações a seguir para estes doentes, são os médicos dentistas que, com base nas provas científicas disponíveis até agora e no caso individual de cada doente, devem escolher as diferentes opções de tratamento, devendo, contudo, estar em contacto com o médico assistente do paciente.<sup>12</sup>

Todavia, nestas situações, existem opiniões muito díspares. A fim de compreender cada uma das opções, temos de ser claros quanto às diferenças que existem entre os diversos fármacos e as distintas opções de tratamento, assim como as patologias em que está indicada a toma dos fármacos anticoagulantes<sup>12</sup>

## 5.3 DOENÇAS QUE REQUEREM UMA TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE

As principais patologias com indicação de anticoagulação são as seguintes: fibrilação atrial, valvulopatias, doenças coronárias e doenças venosas tromboembólicas.<sup>14</sup>

### FIBRILAÇÃO AURICULAR (FA)

A FA é a arritmia cardíaca mais comum na população. Caracteriza-se por vários mecanismos atriais que produzem uma activação eléctrica desordenada dos átrios, devido aos átrios ou veias pulmonares. Também tem um risco associado de arritmias ventriculares, associado a outras arritmias atriais, como taquicardia atrial ou flutter.<sup>19</sup>

### ACIDENTE CEREBROVASCULAR (AVC)

O AVC é a segunda principal causa de morte a nível mundial, sendo uma das principais causas de incapacidade na população adulta. É uma condição heterogénea, os principais fatores de risco são: a fibrilação atrial, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, tabagismo, dislipidemia, acidente vascular cerebral anterior e diabetes.<sup>20</sup>

### VALVULOPATIAS

Dentro das doenças das válvulas, existem diferentes afeções: a estenose aórtica é a lesão mais frequente das válvulas e uma das patologias mais comuns nos países desenvolvidos.<sup>21</sup> A insuficiência aórtica é também comum nos países desenvolvidos e a sua origem principal é reumática ou congénita (válvula aórtica bicúspide).<sup>21</sup> A estenose mitral é baseada numa obstrução do fluxo de entrada do ventrículo esquerdo ao nível da válvula mitral.<sup>21, 22</sup>

#### DOENÇA CORONÁRIA

De acordo com dados da OMS, as doenças coronárias são uma das principais causas de morte a nível mundial. A mais comum é a Síndrome Coronária Aguda – SCA-, que é uma emergência médica que pode resultar ou em angina de peito instável, enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST), ou enfarte agudo do miocárdio com elevação do ST (IMEST).<sup>23, 24, 25</sup>

#### DOENÇA VENOSA TROMBOEMBÓLICA

O TEV é a terceira causa de morte cardiovascular, após doença coronária e acidente vascular cerebral. Para o diagnosticar correctamente, precisamos de um diagnóstico por imagem correcto.<sup>8, 26</sup>

#### 5. 4 FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Os anticoagulantes mais utilizados, os únicos disponíveis até há alguns anos atrás,<sup>8</sup> chamados antagonistas da vitamina K que atuam inibindo a carboxilação dos factores de coagulação dependentes da vitamina K, tais como o fator II (protrombina), VII, IX e X e também inibindo as proteínas C e S.<sup>2</sup>

Estes fármacos demonstraram ser eficazes especialmente na fibrilação artial, tromboembolismo venoso e válvulas cardíacas protéticas.<sup>27</sup>

Estão contraindicados durante a gravidez especialmente durante o período do primeiro trimestre, podendo causar malformações fetais.<sup>28</sup>

#### A VARFARINA

No que concerne aos anticoagulantes mais comuns, a varfarina é a eleita<sup>8</sup>. É utilizada para a prevenção das doenças tromboembólicas. Pode ser completamente absorvida e atingir o seu pico plasmático 1 hora após a ingestão, o seu tempo de semi-vida é de aproximadamente 36 horas.<sup>13</sup>

É a droga anticoagulante mais utilizada e altamente eficaz, mas tem numerosas desvantagens.<sup>8</sup>

#### DESVANTAGENS DA VARFARINA:

- Tem início e fim de ação lentos, uma estreita janela terapêutica, múltiplas interações alimentares e farmacológicas, variações individuais da dose influenciada por polimorfismos genéticos e precisa de monitorização frequente da coagulação mediante o INR<sup>8</sup>

#### 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, assim como também o IXa, XIa e XIIa (estes três em menor proporção). Dentro das heparinas temos: a heparina não fracionada – HNF – que se liga à antitrombina e inibe a activação da trombina na fase de propagação da cascata de coagulação.<sup>29</sup>

A utilização de HNF subcutânea, habitualmente na dose de 5000U bid, tem indicação na trombopprofilaxia do TEV – doença tromboembólica venosa.<sup>8</sup>

É administrado por infusão intravenosa e tem uma meia-vida curta (1,5 horas).<sup>8</sup>

Apresenta como limitações: necessidade de monitorização frequente do efeito anticoagulante e um risco de 0,5 a 5% de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH).<sup>8</sup> Está indicada no risco hemorrágico elevado, nos doentes com risco de tromboembolise, nos doentes nos que a absorção cutânea pode estar alterada ou na insuficiência renal grave.<sup>8</sup>

A diferença da HBPM e da fondaparinux® a sua dose deve ser ajustada <sup>28</sup>

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM):

Ao contrário da anterior, tem menos de 18 monossacáridos e é preparada a partir de heparina não fracionada. A sua via de administração é subcutânea e não é absorvida através do intestino. <sup>29</sup> Tem um mecanismo de ação semelhante ao da HNF, mas tem uma maior acção inibitória sobre o factor Xa, em comparação com o factor da cascata de coagulação. Tem menos riscos e mais benefícios, uma vez que o seu efeito anticoagulante é mais eficaz e não requer um controlo de rotina. <sup>8</sup>

As HBPM são indicadas principalmente para o tromboembolismo venoso, TVP e tromboembolismo pulmonar (TEP). <sup>30</sup> O tratamento com HPBM têm um menor risco de hemorragia em comparação com as HNF <sup>28</sup>

ACENOCUMAROL (Sintrom®)

Têm as mesmas indicações e praticamente o mesmo mecanismo de ação que a varfarina. É o mais utilizado em Espanha. <sup>31, 32</sup>

MONITORIZAÇÃO/INR

Apesar de estarem no mercado há muitos anos e serem eficazes, os antagonistas da vitamina K têm vários problemas a salientar, como a interacção que têm com muitos medicamentos e alimentos. <sup>27</sup> Outro ponto é obrigarem a monitorização; esta é feita através de alguns testes laboratoriais que medem o tempo de protombina, através da razão normalizada internacional que deve ser mantida dentro de faixas terapêuticas estreitas a fim de prevenir o risco de tromboembolismo ou possíveis complicações hemorrágicas.

Os valores entre 2,0-3,0 e 2,5-3,5 situam-se dentro do intervalo normal do INR. <sup>27</sup>

Contudo, devemos ter em conta que os pacientes com válvulas cardíacas podem estar em valores médios de INR mais elevados. <sup>33</sup> Pode considerar-se que o risco de hemorragia pós-operatória é menor, quando os valores de INR estão dentro dos limites aceites, pelo

que antes de realizar qualquer procedimento cirúrgico dentário devemos observar qual é o valor do INR dos pacientes. <sup>33, 34, 35</sup>

O risco de um evento tromboembólico aumenta em valores inferiores a 1.8 e pelo contrário o risco de hemorragia aumenta em valores superiores a 3.5. Por este motivo é tão importante ajustar a dose de acordo com a monitorização laboratorial periódica. <sup>8</sup> Somente 60% dos valores do INR estão dentro dos intervalos terapêuticos normais. Por este motivo é importante uma correta educação do paciente para uma correta adesão ao tratamento. <sup>8</sup>

#### REVERÇÃO DO EFETO DA VARFARINA

Em situações de hemorragia ou cirurgia urgente: a vitamina K pode ser administrada por via intravenosa, já que a vitamina K e o antídoto da Varfarina ou também podemos administrar concentrado do complexo protrombínico (CCP). <sup>8</sup>

### 5. 5 CONSIDERAÇÕES DOS PACIENTES TRATADOS COM VARFARINA NO CONSULTÓRIO

No passado, foram escolhidas várias opções, antes de uma simples extracção dentária para este tipo de pacientes, que variavam desde manter o tratamento com Varfarina, se os valores de INR fossem até 4.0, suspender o tratamento com uma ponte de Heparina ou suspender a ingestão total de Varfarina durante 2-3 dias antes da cirurgia. Mas tem havido muito debate sobre um aumento do risco de AVC com esta interrupção. <sup>1, 2, 5, 6, 9, 12, 27,</sup>

<sup>33, 36, 37</sup>

### 5. 6 NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS (DOACs)

Nos últimos anos têm surgido novos anticoagulantes orais como alternativa aos anticoagulantes dependentes da vitamina K (AVK), os chamados DOACs. <sup>12, 38</sup>

O seu uso foi aprovado para a profilaxia antitrombótica em cirurgia de substituição do quadril e joelho, para o tratamento da TEV e para a prevenção de cardioembolismo na FA<sup>10,38</sup> Correspondem a novos anticoagulantes, cuja eficácia e controlo foram demonstrados na gestão de doentes dependentes de anticoagulação<sup>1</sup>. Têm maiores vantagens em relação aos anteriores, uma vez que estes medicamentos, não requerem monitorização periódica e têm menos interações fármaco- alimentares.<sup>27</sup>

Têm também menos efeitos secundários e menos risco de hemorragias.<sup>1, 2, 9, 12, 27, 35, 37</sup>

Estos novos anticoagulantes são o Dabigatrano, Rivaroxabano, Apixabano e Endoxabano.<sup>8</sup> Revelam também uma ampla margem terapêutica.<sup>9,38</sup>

Outra vantagem é que a semi-vida destes medicamentos é mais curta.<sup>8,36</sup>

Além disso, estudos recentes mostraram que os DOACs são mais seguros para a colocação de implantes do que os VKA<sup>2</sup>

Estas vantagens face os fármacos convencionais estão associadas a uma maior proximidades as características de um anticoagulante ideal que devem ser as seguintes:<sup>4</sup>

- Não necessitar de monitorização;
- apresentar uma ampla janela terapêutica;
- via de administração oral;
- farmacocinética previsível;
- ter poucas interações alimentares e medicamentosas;
- início de ação rápido;
- disponibilidade de antídoto;
- doses fixas<sup>8</sup>

## 5. 7 VANTAGENS DOS DOACs FACE OS AVKs

- Rápido início de ação eliminando a necessidade de um tratamento inicial com outro anticoagulante parentérico, ausência de interações alimentares e poucas interações medicamentosas. Ampla janela terapêutica que permite a administração de doses fixas orales e não necessitam de monitorização e um menor risco de

hemorragia intracraniana e de complicações hemorrágicas o que reduz a necessidade de um antídoto. <sup>8</sup>

## 5. 8 CARACTERÍSTICAS DOS DISTINTOS DOACs

### DABIGATRANO (PRADAXA®)

Atua inibindo a trombina, reduzindo assim a fibrina e inibindo a fibrinólise. Este medicamento é rapidamente metabolizado pelo intestino. <sup>11</sup>

É um fármaco utilizado para a prevenção de complicações cerebrovasculares em fibrilhação atrial não-valvar, cirurgia de substituição da anca e do joelho e para a profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso e ACV. Desde o 2011 está indicado na prevenção do ACV e da embolia sistémica em pacientes adultos com FA não valvular. <sup>9,10</sup> Está contraindicado nos casos de hipersensibilidade, insuficiência renal grave com *clearance* de creatinina <30 mL/min, hemorragia ativa, lesões com risco de hemorragia, alterações da hemóstase e na patologia hepática <sup>8,10</sup>

### RIVAROXABANO (XARELTO®)

O Rivaroxabano é indicado na prevenção do tromboembolismo venoso em adultos submetidos a cirurgia eletiva de substituição da anca ou joelho, no tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar após TVP em pacientes adultos. <sup>9</sup> É contra-indicado em pacientes com ClCr < 15 mL/min. <sup>8</sup> Inibidor directo e reversível da FXa. <sup>8</sup>

### APIXABANO (ELIQUIS®)

É um medicamento utilizado na prevenção de complicações cerebrovasculares, na fibrilhação atrial não-valvar e na profilaxia e gestão de tromboembolismo venoso <sup>9</sup> É um anticoagulante directo e inibidor reversível da FXa. <sup>8</sup>

### EDOxabano (LIXIANA®)



É um inibidor direto e reversível do Fxa. <sup>8</sup> A sua administração está contra-indicada em doentes com ClCr < 15 ml/min e o ajuste da dose é recomendado em doentes com ClCr < 50 ml/min ou peso corporal ≤ 60kg. <sup>8</sup>

## 5. 9 DESVANTAGENS DOS DOACS FACE OS AVKs

São contraindicados em doentes com doença renal crónica grave. Têm um maior custo e a sua curta semi-vida pode comprometer a sua eficácia porque leva ao rápido declínio do efeito antitrombótico. Têm ausência de um antídoto específico <sup>8, 11</sup>

## 5. 10 REVERSÃO DO EFEITO ANTICOAGULANTE DOS DOACs

Até há poucos anos atrás, estávamos diante da ausência de antídotos comprovados para inverter o seu efeito anticoagulante, embora nos últimos anos tenham sido desenvolvidas substâncias capazes de inverter ou reduzir os seus efeitos, como o Idarucizumab, que reduz num curto espaço de tempo em 88% os efeitos do Dabigatran. <sup>5</sup>

Numa situação particular de overdose em que a ingestão do DOAC ocorreu há duas horas ou menos, pode-se usar o carvão ativado, para tentar reduzir a absorção do fármaco. <sup>8</sup>

Para tentar reverter o efeito dos inibidores diretos do FXa encontra-se em desenvolvimento o Adexanet alpha, o qual demonstrou ter um rápido efeito na reversão desses fármacos como naqueles com atividade anti-Xa, como a HBPM (enoxaparina). <sup>8</sup> Até à aprovação de um antídoto específico para os inibidores dos FXa devemos considerar agentes não específicos como o complexo concentrado protombínico (CCP) ou a Aripazina (PER977) que é uma molécula e antídoto contra HNF, HBPM e DOACs, ainda em desenvolvimento. <sup>8</sup>

Em primeiro lugar, a abordagem de uma complicação hemorrágica deve determinar a gravidade do evento, a situação clínica do doente e a necessidade de um procedimento

invasivo, para poder controlar a hemorragia, assim como o tipo de fármaco que o paciente toma, a quantidade de dose que tomou e quando foi o momento da última toma dos DOACs. <sup>8</sup>

## 5.11 CONSIDERAÇÕES DOS PACIENTES TRATADOS COM DOACs NO CONSULTÓRIO DENTÁRIO

Com os novos anticoagulantes há poucas provas sobre quanto tempo estes medicamentos devem ser suspensos ou se é necessário suspendê-los, dependendo do ato clínico que se vai realizar. <sup>11,27</sup> Os estudos específicos sobre o tratamento dentário em doentes anticoagulados com DOACS existem apenas a partir de 2012. <sup>9</sup>

### ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

As principais causas de trombose são: a presença de placa aterosclerótica, doença vascular, doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica.<sup>3</sup> Os antiagregantes mais comuns são a Aspirina® e o Clopidogrel® embora existam muitos outros como o Tromalyt®, Prasugrelor®, Ticagrelor®, Cangrelor®, Abciximab®, Eptifibatide® e Tirofiban®. <sup>11</sup>

Há também os pacientes que estão em terapia dupla antiplaquetária, que consiste na administração simultânea de dois medicamentos antiplaquetários, normalmente Clopidogrel® e Aspirina® para prevenção de riscos cardiovasculares. <sup>13</sup>

Os agentes antiplaquetários atualmente disponíveis como o ácido acetilsalicílico (Aspirina®), as tienopiridinas (Clopidogrel®, Ticlopidina®...) são inibidores do receptor plaquetário IIb/IIIa e fosfoinibidores da esterase, que atuam nas diferentes fases de ativação. <sup>11</sup>

### ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)

É utilizado para a prevenção de AVC isquémico e para a angina instável <sup>6</sup> apresenta um risco mais elevado de hemorragia gastrointestinal. <sup>6</sup> Atua inibindo as plaquetas e inibindo

irreversivelmente a ciclo-oxigenase, impedindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas G<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> e tromboxano A<sub>2</sub>.<sup>7</sup> É rapidamente absorvido através do trato gastrointestinal, metabolizado no fígado e a sua eliminação ao ser dependente da dose é eliminada através do rim.<sup>7</sup> A sua inibição plaquetária, sendo irreversível, dura toda a vida plaquetária (10 dias)<sup>7</sup>

CLOPIDOGREL®

É utilizado para AVC, intervenção coronária percutânea (PCI), ou síndrome coronária aguda (SCA). (34) Os seus principais efeitos secundários são sangramento, dor abdominal, diarreia e erupções cutâneas.<sup>6</sup>

Atua inibindo a agregação plaquetária, que é induzida pelo ADP, realizando uma inibição seletiva e irreversível do P2Y<sub>12</sub>.<sup>6</sup>

A sua absorção é gastrointestinal. É metabolizado pelo citocromo p450 e a metade é eliminada pelos rins.<sup>6</sup> Considera-se a sua utilização segura em pacientes com insuficiência hepática.<sup>6</sup>

## 5.12 CONSIDERAÇÕES DO DOENTE ANTIAGREGADO NO CONSULTÓRIO DENTÁRIO

Não existe um protocolo claro para a gestão pós-operatória ou pré-operatória deste tipo de pacientes na prática dentária, mas a evidencia científica acredita que a hemorragia pós-operatória pode ser facilmente tratada com medidas hemostáticas locais.<sup>3</sup> É essencial avaliar as condições clínicas dos pacientes tratados com ATP antes da cirurgia, tendo em conta possíveis consequências hemorrágicas, tais como as consequências da eliminação do medicamento, uma vez que existem vários estudos que demonstram que em mais de 50.000 pacientes a retirada do ácido acetilsalicílico resultou num risco triplo de desenvolvimento de eventos cardíacos.<sup>3</sup>

Com base nas evidências científicas e considerando o número de vítimas trombóticas, seria razoável tentar realizar a cirurgia sem alterar a terapia antiplaquetária.<sup>3</sup> São necessárias recomendações gerais claras, baseadas em provas científicas, para ajudar os diferentes profissionais de saúde a lidar com estes pacientes.<sup>12</sup>

## 5. 13 TERAPÊUTICA DOS PACIENTES ANTICOAGULADOS E ANTIAGREGADOS NO PROCESSO PERI -OPERATORIO

No caso de um doente anticoagulado/antiagregado, temos de avaliar sempre o risco de hemorragia do doente, bem como o risco tromboembólico. <sup>7</sup>

Muitos dos procedimentos que envolvem um baixo risco de hemorragia, que pode ser facilmente coberto pelo médico a tratar, através de técnicas hemostáticas adequadas, não requerem a suspensão da anticoagulação. <sup>7</sup>

Se não for suspensa a anticoagulação com Acenocumarol deve ser suspensa 3 dias antes da cirurgia ou 5 dias antes se for tratada com Varfarina:

- Se o intervalo de INR estiver acima do recomendado.

- Se os valores de INR estiverem abaixo do intervalo terapêutico recomendado; neste caso, o Acenocumarol pode ser suspenso 2 dias antes e a Varfarina até 4 dias antes.

- No caso dos anticoagulantes directos, a decisão de deixar ou não de os tomar depende da função renal do doente, da sua depuração de creatinina e do risco de hemorragia da própria operação. <sup>7</sup>

A utilização desta terapia ponte com heparina é recomendada quando o paciente está em alto risco de trombose. <sup>7</sup>

No caso da AVK, a terapia de transição deve ser realizada com heparina de baixo peso molecular (HPBM) quando os valores de INR são inferiores a 2, quando não estão disponíveis os valores de INR, ou quando omitimos 2-3 doses do fármaco. A última dose de heparina será administrada entre 12 (dose profiláctica) e 24 horas (dose terapêutica) antes do procedimento. <sup>7</sup>

A terapia de ponte será realizada com heparina não fracionada quando o paciente tiver insuficiência renal com clearance de creatinina por baixo de 30ml/min. A última dose

será administrada entre 4 e 6 horas antes da intervenção.<sup>7</sup> Para se proceder à reintrodução dos fármacos, tem de se ter conseguido uma hemostase correta durante o procedimento e uma ausência de hemorragia.<sup>7</sup> A anticoagulação deve ser reintroduzida 24 horas após o procedimento nos doentes com risco acrescido de tromboembolismo. Pelo contrário, se houver um maior risco de hemorragia, o tratamento será reiniciado 48 a 72 horas mais tarde.<sup>7</sup> Nos doentes tratados com os novos anticoagulantes, este protocolo não é necessário.<sup>7</sup>

Para além do risco trombótico e hemorrágico, temos também de ter em conta o tipo de medicamento que o doente está a tomar:

- A dose de AAS a 100 mg deve ser mantida, excepto nos casos em que o risco de hemorragia seja demasiado elevado, suspendendo-a durante 3 dias.<sup>7</sup>
- Se a dose for superior a 100 mg, diminuirá para 100 mg.<sup>7</sup>
- Se o paciente for anti-adicionado com dupla terapêutica de AAS + outro anti-agregante, o medicamento deve ser suspenso por 3 a 7 dias e substituído pela toma de AAS 100mg.<sup>7</sup>
- Para a reintrodução, é necessário ter atingido uma boa hemostase e ausência de hemorragias. O medicamento será reintroduzido 24 horas após o procedimento.<sup>7</sup>

Quando a antigregação é suspensa, normalmente não há necessidade de terapia de transição, excepto em raras ocasiões, o que será feito em casos excepcionais e durante o primeiro mês.<sup>7</sup>

#### **5. 14 -TERAPÊUTICA DO PACIENTE ANTICOAGULADO E ANTIAGREGADO NA CLÍNICA DENTÁRIA**

Como referimos anteriormente, devido à falta de um protocolo de actuação normalizado, os dentistas devem basear-se nas provas científicas disponíveis até ao momento, na história clínica individualizada do próprio paciente, todos os riscos possíveis, e nas recomendações mais atuais disponíveis para decidir se devem ou não suspender a

anticoagulação de cada paciente específico, e numa base individualizada de acordo com o risco de embolia, sangramento pós-operatório, função renal e outros fatores de risco associados. Classificando também os tratamentos em procedimentos de baixo risco, de médio ou alto risco.<sup>12</sup>

## **5. 15 RISCOS ASSOCIADOS AOS PROCEDIMENTOS DENTÁRIOS**

Na medicina dentária, há muitas ações que podem representar um risco maior de hemorragia, especialmente para os pacientes anticoagulados, mas há muitas outras que, embora possam causar alguma hemorragia, não representam um risco elevado, como as destartarizações, ou os procedimentos mais conservadores ou endodônticos.<sup>6, 38</sup>

### **PROCEDIMENTOS COM BAIXO RISCO DE SANGRAMENTO:**

Aplicação de anestesia local, impressões e testes de próteses ou ajustes ortodônticos, exame periodontal básico, tratamento de cáries, realização de restaurações supra-gengivais.<sup>5</sup>

### **PROCEDIMENTOS COM MÉDIO RISCO DE SANGRAMENTO:**

Extrações simples de 1 a 3 dentes, drenagem de abscessos, periodontograma, alisamento radicular, restaurações infragivais.<sup>5</sup>

### **PROCEDIMENTOS DE ALTO RISCO DE SANGRAMENTO:**

Extrações complexas de mais de 3 dentes, elevação remanescente, colocação de implantes, alongamento coronário, cirurgias (periontal/periradicular), contorno gengival e biópsias.<sup>5</sup>

## **5. 16 RISCO ASSOCIADO AO PRÓPRIO PACIENTE**

Para além de saber quais são as intervenções que envolvem um risco menor ou maior, a fim de tentar assegurar o máximo cuidado aos nossos pacientes e avaliar o risco do ato clínico, devemos também avaliar o risco associado ao próprio paciente anticoagulado/antiagregado, ou seja, conhecer detalhadamente a sua história médica e todas aquelas condições podem ser consideradas como fatores de risco. <sup>11, 38</sup>

#### **5. 17 PROTOCOLOS DE ACÇÃO NA CLÍNICA DENTÁRIA PARA DOENTES HIPOCOAGULADOS COM BASE NAS PROVAS CIENTÍFICAS MAIS ACTUAIS DISPONÍVEIS.**

Os antigos protocolos baseavam-se na simples interrupção da terapia, ou na sua substituição por outros medicamentos, antes de qualquer ato dentário ou cirurgia oral. <sup>6</sup> Atualmente, começa a ser avaliada outra dinâmica de ação, uma vez que suspender a terapia durante 1, 2 semanas pode colocar os doentes em risco elevado de tromboembolismo, bem como suspendê-los por períodos arbitrários, o que se confirmou ser inútil devido ao risco de sangramento e ao aumento do risco de formação de trombos no doente. <sup>6</sup>

Podemos assim se estabelecido, com base nas informações de que dispomos até agora, e com base nas provas científicas mais atuais, as seguintes afirmações definidas uma por uma aqui abaixo sobre o tratamento do paciente antiagregado/hipocoagulado. <sup>5</sup>

#### **TRATAMENTO DO PACIENTE TRATADO COM ANTIAGREGANTES EM CIRURGIA ORAL**

Antes de qualquer tipo de tratamento cirúrgico, a terapia antiplaquetária deve ser continuada não sendo necessário interrompê-la, pois o risco de hemorragia é baixo e pode ser facilmente controlado, através de técnicas hemostáticas adequadas, embora devem seguir-se os protocolos. <sup>5</sup>

#### **PACIENTE TRATADO COM VARFARINA EM CIRURGIA ORAL**

Quanto ao tratamento com Varfarina nos procedimentos dentários que possam causar hemorragias, não deve ser interrompido sempre que os valores de INR estiverem entre 2.0 e 3.0, uma vez que o risco de hemorragias nestes doentes pode ser facilmente controlado por agentes hemostáticos. <sup>5</sup> Se estes valores ultrapassarem este intervalo, a situação do

paciente deve ser reavaliada de um ponto de vista multidisciplinar. É muito importante que os valores de INR sejam medidos 24 horas antes da consulta e pode pedir-se ao paciente para fazer algumas horas antes do procedimento. <sup>5</sup>

#### PACIENTE TRATADO COM HEPARINA EM CIRURGIA ORAL

No caso de o paciente estar a tomar Heparina, devemos ter em conta o estado do paciente e o procedimento que se vai realizar. Pode realizar-se uma medicação ponte com outros anticoagulantes. Embora existam opiniões diferentes sobre este assunto e a decisão final está nas mãos do médico dentista, mas se tivermos dúvidas sobre como agir, deve entrar-se em contato com o hematologista ou cardiologista. <sup>5</sup> Se o médico dentista decide fazer a terapia com heparina, a anticoagulação com VKAs deve ser suspensa 4-6 dias antes e substituída pela heparina, voltando à anticoagulação oral 48-72 horas após o procedimento. <sup>5</sup>

#### PACIENTE TRATADO COM DOACs EM CIRURGIA ORAL

Se o paciente estiver a ser tratado com DOACs, a medicação deve ser mantida durante as cirurgias de baixo risco. Nos doentes de risco médio ou elevado, devem ser avaliados os fatores acima anteriormente mencionados, tais como o risco associado ao tipo de operação a realizar, bem como os fatores de risco do próprio doente (idade, função renal, etc.). Pode considerar-se a possibilidade de deixar de tomar a medicação na manhã do procedimento, ou na véspera, se necessário, e de a retomar 6 horas após a operação. <sup>5</sup>

Estas são as indicações mais recentes encontradas na literatura sobre como agir em cada um dos casos mencionados, mas apesar de todos os cuidados que podemos ter, a hemorragia pode ser inevitável, pelo que devemos ter em conta as diferentes técnicas de hemostasia local que são recomendadas neste tipo de pacientes. <sup>5</sup>

#### TÉCNICAS DE HEMOSTASE INTRA E PÓS OPERATÓRIAS



Após cirurgia local, medidas de hemostase como sutura, esponja de colagénio, malha de celulose oxidada, ANTES colutório com ácido tranexâmico (amchafibrin®) duas vezes durante 2-5 dias podem ajudar a controlar a hemorragia pós-operatória.<sup>9</sup>

As colas de fibrina também podem ser utilizados em diferentes tipos de cirurgia para parar a hemorragia.<sup>14</sup> Contêm fibrinogénio, factor XIII, trombina e aprotinina. Podem ser aplicados no local após a extração. Podem ser utilizados como adesivos de tecidos, como hemostáticos e para o estímulo do crescimento celular nos tecidos.<sup>13</sup>

O problema dos géis de fibrina e dos selantes é o seu elevado custo, pelo que temos de considerar também outras opções.<sup>13</sup>

Os movimentos da língua podem remover o coágulo após uma extracção, pelo que outro método hemostático pode ser a aplicação de uma férula de celuloide para que o coágulo fique firmemente sobre a camada de selante de fibrina.<sup>39</sup> Outros bons hemostáticos podem ser adesivos de tecido.<sup>39</sup>

A escolha da administração anestésica também é importante; a anestesia infiltrativa é a mais segura nestes casos.<sup>39</sup>

A compressão com uma gaze, a electrocoagulação, para além de hemostáticos que incluem a celulose, como a gelatina e o colagénio, ajudam a adicionar plaquetas e a parar a hemorragia, mas também ajudam a uma maior e mais rápida recuperação do doente.<sup>40</sup>

Exemplos desses materiais incluem o composto de celulose Surgicel® e o composto de gelatina Spongostan®.

SurgiCel® é uma gaze esterilizada amarela que é absorvida sem deixar qualquer resíduo. Pode ser utilizado especialmente após a realização de uma biópsia.

O Spongostan® é uma esponja absorvente, pode ser colocada após uma extração dentária ou enxerto ósseo.<sup>40</sup>

Para controlar a hemorragia, outros agentes hemostáticos, como o Sulfato Férrico ou o Cloreto de Alumínio, também podem ajudar.<sup>41</sup>

O tampão de gaze embebido em ácido Tranexâmico durante 15 a 30 minutos é também bastante eficaz, o paciente não deve falar ou cuspir enquanto a gaze permanece na boca. Este método é também recomendado imediatamente após uma extração dentária em doentes em risco de hemorragia.<sup>13</sup>

As suturas a utilizar devem ser reabsorvíveis para evitar a resposta inflamatória e a possível ação fibrinolítica.<sup>9</sup> Outros autores defendem também o facto de poderem ser utilizadas suturas não absorvíveis, mas isso exigirá uma consulta pós-operatória por parte do doente. O mais aconselhável é a sutura triangular 2-0 para um melhor fecho nas margens gengivais.<sup>13</sup>

No entanto, os pacientes com locas cirúrgicas extensas, grandes lesões ósseas ou cirurgias maxilo-faciais devem procurar um maior controlo da hemorragia, diminuindo a ingestão do fármaco ou mesmo suspendendo-o, uma vez que têm um maior risco de sangramento, e podem necessitar de intervenções hemostáticas mais eficazes, como tecidos vasculares ou suturas, o uso de procoagulantes ou mesmo drogas que revertam os efeitos dos anticoagulantes.<sup>9</sup>

Em caso de cirurgia de emergência, o risco de hemorragia pode ser reduzido em administração de *spray* nasal de Desmopressina ou perfusão intravenosa.<sup>6</sup>

Para um bom controlo hemostático, os pacientes devem também ser bem informados, tanto oralmente como por escrito, sobre os cuidados pós-operatórios e a gestão da dor.

Relativamente ao controlo da dor, é preferível administrar analgésicos como o Paracetamol em vez dos AINEs, embora não tenha sido demonstrado que os DOACs interajam directamente com os medicamentos anti-inflamatórios.<sup>5,37</sup>

Não é aconselhável tomar AINEs, nem devem ser usados durante o período de cicatrização.<sup>5</sup> A combinação de Dabigatran® com ácido acetilsalicílico deve também ser evitada, uma vez que pode aumentar o risco de hemorragia.<sup>37</sup> Ainda não é claro de que forma isto afecta a interacção com outros antitrombóticos e outros antiplaquetários.<sup>35</sup> A utilização de inibidores da bomba de prótons como o Omeprazol pode reduzir a absorção de Dabigatran, pelo que também deve ser evitada.<sup>37</sup>

Finalmente, temos de evitar a utilização de Eritromicina, Claritromicina e Rifampicina, pois reduzem a concentração de Dabigatran®.<sup>37</sup>

#### CUIDADOS PÓS OPERATORIOS

- Devemos evitar lavar a boca durante as primeiras 24 horas e evitar tocar a zona;
- O paciente deve permanecer em repouso;
- Evitar o consumo de alimentos ou bebidas quentes e, em vez disso, beber coisas frias e aplicação de gelo durante 20 minutos;
- Dieta mole e fria 24/48 horas;
- Em caso de hemorragia intensa, podemos colocar uma gaze impregnada com ácido tranexâmico ou realizar lavagens bucais com antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico durante 1 minuto mais de 2/3 vezes por dia ou com ácido epsilon amino caproico 25%. Embora esta técnica de lavagem bucal não seja partilhada por todos os clínicos porque alguns estudos afirmam que pode aumentar o risco de dissolução do coágulo sanguíneo. Se, após 20 minutos ou meia hora, a hemorragia não for interrompida, o paciente deve contactar com o seu médico dentista para que a hemorragia possa ser interrompida ou dirigir-se ao hospital/centro médico mais próximo.<sup>42, 43, 44</sup>

#### 6. CONCLUSÕES

Hoje em dia é cada vez mais comum o tratamento de pacientes hipocoagulados na consulta de medicina dentária. Existem cada vez mais estudos sobre como agir em relação a estes pacientes, defendendo a manutenção da terapia na maioria dos casos. A base científica que temos hoje não é muito completa e está ainda muito longe de estar plenamente desenvolvida. Atualmente baseia-se sobretudo em revisões de estudos publicados até à data e em reuniões multidisciplinares, que se revelam essenciais para o avanço e investigação do tratamento dentário em doentes anticoagulados. São ainda

necessárias directrizes para lidar com este tipo de pacientes antes, durante e após a intervenção.

Avaliar mais explicitamente o risco de hemorragia em cada caso. Saber que técnicas hemostáticas têm sido mais eficazes em cada situação. São igualmente necessários mais estudos sobre os novos anticoagulantes, quando devem ser interrompidos e quando não, quais são os seus antídotos, as suas interacções e os seus riscos de acordo com cada procedimento, uma vez que, embora tenhamos cada vez mais informação, ainda nos faltam informações muito mais concretas e específicas.

Devido à falta de evidência científica, é complicado atender a este tipo de pacientes, pois devemos prestar especial atenção aos seus fatores de risco, à sua história clínica e tromboembólica, bem como aos riscos associados à própria cirurgia, tentando equilibrar todas estas condições da melhor forma possível para que o ato clínico que vamos realizar seja sempre benéfico e nunca prejudicial para os nossos pacientes.

Devemos também estar mais em contato com a equipa multidisciplinar de profissionais de saúde responsáveis pelo tratamento deste tipo de pacientes, desde o clínico geral, ao técnico que realiza os exames laboratoriais, ao hematologista e o cardiologista, uma vez que, através de uma maior comunicação com todas estes clínicos, poderemos avaliar melhor o estado geral de saúde do nosso paciente, de diferentes pontos de vista e tentar resolver em conjunto as dúvidas, a fim de prestarmos melhores cuidados.

Há ainda muitas questões a desenvolver ao nível geral, não só dos médicos dentistas, também de muitos outros especialistas de saúde sobre a gestão destes pacientes na sua prática clínica diária, por isso é muito importante mantermo-nos o mais atualizados possível para lhes proporcionarmos os melhores cuidados possíveis.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-VANCOUVER

- (1) Andrade MVS, Andrade LAP, Bispo AF, Freitas Lda, Andrade MQS, Feitosa GS, et al. Evaluation of the bleeding intensity of patients anticoagulated with warfarin or dabigatran undergoing dental procedures. *Arq Bras Cardiol* 2018;111(3):394-399.
- (2) Shi Q, Xu J, Zhang T, Zhang B, Liu H. Post-operative bleeding risk in dental surgery for patients on oral anticoagulant therapy: a meta-analysis of observational studies. *Frontiers in pharmacology* 2017;8:58.
- (3) Villanueva J, Salazar J, Alarcón A, Araya I, Yanine N, Domancic S, Carrasco A. Antiplatelet therapy in patients undergoing oral surgery: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Santiago, Chile: Universidad de Chile - ; 2019 [citado: 2020, junio].
- (4) Alonso JCD. Trombosis y envejecimiento. *Epidemiología y factores de riesgo. en geriatría* . Páginas 22, 23, 24,25 26, 39, 41
- (5) Mendonça, Carlota Inês Duarte de. Normas de orientação clínica dos pacientes hipocoagulados em medicina dentária 2018.
- (6) Cervino G, Fiorillo L, Monte IP, De Stefano R, Laino L, Crimi S, et al. Advances in antiplatelet therapy for dentofacial surgery patients: focus on past and present strategies. *Materials* 2019;12(9):1524.
- (7) del Misterio, José Martín Cebollada, Contreras MEP, Álvarez MR, Franco MN, Lizana CV. Manejo de antiagregantes y anticoagulantes en el perioperatorio. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2019;26(2):104-115.

- (8) Guimarães B, Gonçalves LR, Mansilha A. Anticoagulantes orais diretos: um novo paradigma no tratamento da trombose venosa profunda. *Angiologia e Cirurgia Vascolar* 2017;13(2):62-81.
- (9) Costantinides F, Rizzo R, Pascazio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health* 2016;16(1):5.
- (10) GOBIERNO VASCO, Departamento de Sanidad y Consumo ,Viceconsejería de Sanidad, Dirección de Farmacia. PRADAXA ®. 2012.
- (11) Fonseca C, Alves J, Araújo F. Manuseio Peri-operatório dos doentes medicados com Anticoagulantes e Antiagregantes Plaquetários: Resultado da 3ª Reunião de Consenso Sociedade Portuguesa de Anestesiologia. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia* 2014;23(3):76-93.
- (12) Caliskan M, Tukul HC, Benlidayi ME, Deniz A. Is it necessary to alter anticoagulation therapy for tooth extraction in patients taking direct oral anticoagulants? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017 Nov 1;22(6):e767-e773.
- (13) Sanchez-Palomino P, Sanchez-Cobo P, Rodriguez-Archilla A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Calvo-Guirado JL, et al. Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015 Sep 1;20(5):e616-20.
- (14) Boned-Ombuena A, Pérez-Panadés J, López-Maside A, Miralles-Espí M, Vilarroig SG, Ruiz DA, et al. Prevalencia de la anticoagulación oral y calidad de su seguimiento en el ámbito de la atención primaria: estudio de la Red Centinela Sanitaria de la Comunitat Valenciana. *Atención Primaria* 2017;49(9):534-548.

- (15) Zamora-González Y. Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2012;28(2):141-150.
- (16) Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2007;60(12):1217-1219.
- (17) Galvez K, Cortes C. Thromboelastography: New concepts in haemostasis physiology and correlation with trauma associated coagulopathy. *Revista Colombiana de Anestesiología* 2012;40(3):224-230.
- (18) Serra, Isaura da Conceição Cascalho, Ribeiro, Lurdes da Conceição Afonso Nobre, Gemito, Maria Laurência Grou Parreirinha, Mendes FRP. Manejo terapéutico de los usuarios con tratamiento anticoagulante oral. *Enfermería Global* 2016;15(41):10-19.
- (19) Pava-Molano LF, Perafán-Bautista PE. Generalidades de la fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol* 2016;23(Supl 5):5-8.
- (20) Alonzo C, Ameriso S, Atallah AM, Cirio JJ, Zurrú MC. Consenso de Diagnóstico y Tratamiento Agudo del Accidente Cerebrovascular Isquémico. Consejo de Stroke-Sociedad Argentina de Cardiología. *Revista argentina de cardiología* 2012;80(5):1-17.
- (21) Mendoza F. Valvulopathies in heart failure ,What the internist should know *Acta Médica Colombiana* 2016;41(3):8-17
- (22 ) Franco S. Criterios para la selección de una prótesis cardíaca. *Rev Fe Arg Cardiol* 2012;41:156-160.

- (23 ) Sprockel JJ, Diaztagle JJ, Filizzola VC, Uribe LP, Alfonso CA. Descripción clínica y tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo. Acta Med Colomb 2014;39(2):124-130.
- (24) Bazzino Ó. Tercera definición universal de infarto de miocardio: Implicancias en la práctica clínica. Revista Uruguaya de Cardiología 2013;28(3):403-411.
- (25) Macín SM. Angina inestable: realidad o ficción Unstable Angina: Reality or Fiction. Páginas 1, 2.
- (26) Sandoval J, Florenzano M. Diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo pulmonar. Revista Médica Clínica Las Condes 2015;26(3):338-343.
- (27) Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, van Galen KP. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018(7). Páginas 1, 2 ,3 ,6 , 7 , 8, 9, 10, 11.
- (28) de Isla LP, García VV. Conceptos, indicaciones y precauciones de uso de los anticoagulantes orales. Anticoagulación oral :11. Páginas 20, 34.
- (29) Restrepo J. Utilidad de la heparina no fraccionada y de bajo peso molecular en el tratamiento del ataque cerebro vascular isquémico agudo de origen cardioembólico. Acta Neurol Colomb 2010;26:61-67.
- (30) Maldonado J. Heparinas de bajo peso molecular: revisión de la evidencia en sus principales indicaciones de uso. Revista Médica Vozandes 2012;23(1):61-70.



- (31) Padrón-González N, Tomás-Carmona I, Limeres-Posse J, Pérez-Crespo S. Encuesta: información a pacientes anticoagulados con acenocumarol relativa a futuras complicaciones odontológicas. RCOE 2003;8(6):623-628.
- (32) Tenés BG, Cebrián FG. A propósito de acenocumarol y sus interacciones. Pharmaceutical Care España 2011;13(2):94.
- (33) Abdullah WA, Khalil H. Dental extraction in patients on warfarin treatment. Clin Cosmet Investig Dent 2014 Aug 19;6:65-69.
- (34) López-Santiago N. Coagulation tests. Acta Pediátrica de México 2016;37(4):241-245.
- (35) do Amaral, Cristhiane Olívia Ferreira, do Nascimento FM, Pereira FD, Parizi AGS, Straioto FG, do Amaral, Marcelo Sávio Paiva. Bases para interpretação de exames laboratoriais na prática odontológica. Journal of Health Sciences 2014;16(3).
- (36) 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-Jun;33(3):855-862.
- (37) Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran. J Clin Exp Dent 2017 Feb 1;9(2): e289-e293.
- (38) Ceresetto JM. Anticoagulantes orales directos y un cambio en el paradigma del monitoreo de la anticoagulación. Acta bioquímica clínica latinoamericana 2016;50(2):181-192.

(39) Ak G, Alpkilic Baskirt E, Kurklu E, Koray M, Tanyeri H, Zulfikar B. The evaluation of fibrin sealants and tissue adhesives in oral surgery among patients with bleeding disorders. *Turk J Haematol* 2012 Mar;29(1):40-47.

(40) Kang BS, Na YC, Jin YW. Comparison of the wound healing effect of cellulose and gelatin: an in vivo study. *Arch Plast Surg* 2012 Jul;39(4):317-321.

(41) Anil A, Sekhar A, Thomas MS, Gijupalli K. Haemostatic agents on the shear bond strength of self-adhesive resin. *J Clin Exp Dent* 2015 Jul 1;7(3):e356-60.

(42) Rubio-Alonso L, Martínez-Rodríguez N, Cáceres-Madroño E, Fernández-Cáliz F, Martínez-González J. Protocolos de actuación con la exodoncia en pacientes geriátricos antiagregados y anticoagulados. *Avances en Odontoestomatología* 2015;31(3):203-214.ES

(43) da Silva TE, de Araújo EC, Rocha MP, de Oliveira, Leandro Moraes Coelho. Manejo cirúrgico do paciente submetido à terapia anticoagulante oral. *Revista Pró-UniverSUS* 2019;10(1):145-149.

(44) Ripollés de Ramón J, Gómez Font R, Muñoz-Corcuera M, Bascones Martínez A. Actualización en los protocolos de extracción dental en pacientes anticoagulados. *Avances en odontoestomatología* 2012;28(6):311-320.