

FACULDADE SETE LAGOAS
CENTRO DE ESPECIALIDADES ODONTOLÓGICAS PAULO AFONSO

VINICIUS RABELO TORREGROSSA

**IMPLANTODONTIA NA ERA DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL:
revisão de literatura**

Piracicaba

2018

VINICIUS RABELO TORREGROSSA

**IMPLANTODONTIA NA ERA DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL:
revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Sete Lagoas/CEOPA como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Vitale.

Piracicaba
2018

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por me proporcionar saúde e vivacidade para encarar os desafios que já se passaram e os que ainda estarão por vir.

Ao apoio incondicional de minha família durante os últimos anos longe de casa. Hoje podemos ver o quanto valeu à pena sonharmos juntos.

Ao meu avô Milton Rabelo (*In Memoriam*), Cirurgião Dentista e professor. Teu sangue corre em minhas veias.

À minha avó Joanina Rabelo (*In Memoriam*). É festa no céu, e você está sorridente com tudo o que está acontecendo aqui comigo. Sem os teus conselhos e o teu amor nada seria possível.

À minha querida mãe, pró-Zana ou Prof^a. Zana. É raro ser alfabetizado por uma mãe. Tive esse privilégio e talvez o maior de todos, que é ser o seu filho. É um amor incondicional que nos une, é simples e puro, é amor de mãe e filho.

À minha noiva Samilly. Sua serenidade e determinação coexistem de maneira harmônica com a sua leveza e paixão. Obrigado por entender a distância e por nos manter cada vez mais fortes e unidos nestes últimos anos.

À Faculdade Sete Lagoas, na pessoa de seu Magnífico Reitor, Ivan Fernando Martins de Andrade.

Ao Centro de Especialidades Odontológicas Paulo Afonso (CEOPA), na pessoa de seu Diretor, Paulo Afonso de Oliveira Júnior.

Aos professores do curso de Especialização em Implantodontia FACSETE/CEOPA, Paulo Afonso de Oliveira Júnior, Marcelo Vitale e Francisco Dimas Tranquilin. Seus ensinamentos, amizade e companheirismo ao longo de todo o curso

foram fundamentais para a minha evolução profissional e pessoal. Sou muito grato pela agradável convivência durante esses dois anos e sinto-me agora um integrante da “família CEOPA”.

À Solange Semmler, uma “engrenagem” fundamental ao CEOPA. Obrigado pela competência exemplar e atenção dispensada durante esses últimos dois anos.

Às Auxiliares de Saúde Bucal do CEOPA, Priscila e Marcela. Apesar de jovens já acumulam muita experiência e competência. Obrigado pelo suporte e amizade.

Aos colegas e amigos do Departamento de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Santa Casa de Piracicaba: Franck, João, Guilherme, Mesack, Victor, Jorge e Ananda.

A todos os meus colegas durante os tempos de pós-graduação em São Paulo, Campinas e Piracicaba. Seria injusto enumerar aqui apenas alguns nomes. Todos vocês foram e continuarão a ser especiais para mim.

Aos meus colegas Cirurgiões Dentistas e Auxiliares de Saúde Bucal da Secretaria de Saúde do Município de Piracicaba. Quantos desafios e aventuras enfrentamos juntos nestes últimos anos atuando honrosamente no Serviço de Urgência Bucal municipal. Vocês sempre me motivaram a buscar meus sonhos. Sei que fiz amigos de verdade, para a eternidade.

Em especial aos pacientes, queridos e maravilhosos. Cresci com a força da sua resiliência e com a simplicidade com que tratam as coisas da vida. Gratidão pelos momentos em que pudemos conviver juntos.

Muito obrigado!

RESUMO

OBJETIVO: Estabelecer recomendações práticas baseadas em evidências para o manejo perioperatório de pacientes sob terapia com anticoagulantes orais (AO) submetidos a procedimentos invasivos em Implantodontia.

MÉTODOS: Foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema, que incluiu a busca por artigos indexados nas bases de dados da área da saúde PubMed, Medline, Scopus e Scielo nos idiomas Português e Inglês.

RESULTADOS E CONCLUSÕES: O risco trombótico do paciente deverá ditar a decisão de se manter, modificar ou suspender a terapia com AO, independente do risco hemorrágico associado à intervenção cirúrgica na Implantodontia. Pacientes sob terapia com AO deverão ser submetidos normalmente a procedimentos invasivos menores (instalação de até três implantes sem a confecção de retalhos gengivais extensos) sem maiores riscos. A realização de procedimentos invasivos maiores (instalação de múltiplos implantes dentais, levantamentos de seio maxilar e reconstruções alveolares com enxertos) poderá ser considerada em vigência do uso de AO e em associação com medidas hemostáticas locais no intuito de prevenir complicações hemorrágicas.

Palavras-chave: Implantes dentários, anticoagulantes, assistência perioperatória.

ABSTRACT

INTRODUCTION: To access evidence-based practical recommendations for the perioperative management of patients using oral anticoagulants (OA) undergoing invasive procedures in Implantology.

OBJECTIVES: A review of literature on this topic was carried out, including the search for indexed articles in biomedical databases PubMed, Medline, Scopus and Scielo in Portuguese and English.

RESULTS AND CONCLUSIONS: Patient's thrombotic risk must dictate the decision to maintain, modify or withdraw OA therapy, regardless of the hemorrhagic risk associated with the surgical intervention in Implantology. Patients undergoing OA therapy should undergo minor invasive procedures (installation of up to three implants without extensive gingival flaps) without further risk. Larger invasive procedures (multiple dental implants insertions, maxillary sinus floor augmentations and alveolar bone reconstructions with grafts) should probably be considered during OA therapy and in association with local hemostatic measures in order to prevent hemorrhagic complications.

Key-words: Dental Implants, anticoagulants, perioperative care.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 –	Características farmacológicas dos antagonistas da vitamina K.....	14
Quadro 2 –	Características farmacológicas dos anticoagulantes orais de ação direta.....	18
Quadro 3 –	Estratificação de risco para tromboembolismo perioperatório e condições de saúde tratadas com AVK.....	23
Quadro 4 –	Sistema de pontuação CHADS ₂ para estratificação de risco trombótico em pacientes portadores de FA.....	25
Tabela 1 –	Faixa terapêutica recomendada para a terapia com a varfarina sódica de acordo com a doença/condição.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP	-	<i>American College of Chest physicians / Academia Americana de Cirurgiões Torácicos</i>
AIT	-	Ataque isquêmico transitório
AO	-	Anticoagulantes orais
AOAD	-	Anticoagulantes orais de ação direta
AOAE	-	Anticoagulantes orais alvo-específicos
AVC	-	Acidente vascular cerebral
AVK	-	Antagonistas da vitamina K
CCP	-	Concentrado de complexo protrombínico
céls	-	células
DAC	-	Doença arterial coronariana
HBPM	-	Heparina de baixo peso molecular
IAM	-	Infarto agudo do miocárdio
IDT	-	Inibidores diretos da trombina
IFXa	-	Inibidores do fator Xa
IRC	-	Insuficiência renal crônica
mm	-	milímetros
NAO	-	Novos anticoagulantes orais
NAVK	-	Não-antagonistas da vitamina K
OA	-	<i>Oral anticoagulants</i>
RNI	-	Razão Normalizada Internacional
TEP	-	Tromboembolismo pulmonar
TCE	-	Tempo de coagulação da ecarina
TVP	-	Trombose venosa profunda
TP	-	Tempo de protrombina
TTd	-	Tempo de diluição da trombina
TTPA	-	Tempo de tromboplastina parcial ativada
VCM	-	Valva cardíaca mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 PROPOSIÇÃO E MÉTODOS.....	11
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1 Anticoagulantes orais.....	12
3.1.1 Antagonistas da vitamina K (AVK).....	12
3.1.2 Anticoagulantes orais de ação direta (AOAD).....	16
3.2 Manejo perioperatório de pacientes sob terapia com anticoagulantes orais.....	21
3.2.1 Risco trombótico.....	21
3.2.2 Risco hemorrágico.....	26
3.2.2.1 Risco hemorrágico relacionado ao paciente.....	26
3.2.2.2 Risco hemorrágico relacionado ao procedimento cirúrgico.	28
3.2.3 Implantodontia x anticoagulação oral.....	29
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
5 CONCLUSÕES.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida e a elevada incidência de doenças cardiovasculares na população contribuíram para que um número crescente de indivíduos estejam em uso de anticoagulantes orais (AO) (Madrid & Sanz, 2009).

Ao mesmo tempo, desde que a reabilitação com implantes dentários se tornou o modelo padrão de tratamento para repor dentes permanentes perdidos (Misch, 2008), é inevitável que Implantodontistas se deparem com pacientes em uso de AO e que desejam reabilitar as suas arcadas dentárias através desta modalidade de tratamento (Madrid & Sanz, 2009).

A realização de procedimentos odontológicos invasivos em pacientes sob terapia com AO ainda é considerado um tema controverso na literatura científica (Shi et al., 2017). Isto ocorre em função do debate existente sobre a necessidade de manutenção ou de suspensão da terapia com AO no período perioperatório, que podem resultar na manifestação de eventos hemorrágicos ou tromboembólicos, respectivamente (Toscano et al., 2010). Em função disso, diversas estratégias de manejo perioperatório já foram propostas ao longo das últimas décadas (Bailey & Fordyce, 1983; Bailey & Fordyce, 1984; Martinowitz et al., 1990; Mehra et al., 2000; Johnson-Leong & Rada, 2002; Zanon et al., 2003; Al-Mubarak et al., 2006; Kammerer et al., 2015).

A ausência de um protocolo perioperatório consensual para cirurgias envolvendo a instalação de implantes dentais em pacientes sob terapia com AO foi acentuada pelo lançamento progressivo de novos fármacos com ação anticoagulante pela indústria farmacêutica. Neste contexto, ainda é comum que especialistas persistam em adotar condutas clínicas baseadas em sua própria experiência profissional, ao invés de levar em consideração a força das evidências científicas sobre o tema (Wahl 2000; Wahl, 2018).

O conhecimento acerca no manejo perioperatório de pacientes sob terapia com AO, assim como as possíveis interações medicamentosas, testes laboratoriais de monitoramento e drogas de reversão em situações de urgência são fundamentais para os Cirurgiões Dentistas que atuam no campo da Implantodontia nos dias atuais.

2 PROPOSIÇÃO E MÉTODOS

O objetivo deste trabalho é estabelecer recomendações práticas baseadas em evidências científicas para o manejo perioperatório de pacientes sob terapia com AO submetidos a procedimentos invasivos em Implantodontia.

Uma revisão de literatura sobre o tema foi realizada e incluiu uma abrangente busca nas bases de dados da área da saúde *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), *Medline* (<http://www.nlm.nih.gov/bsd/omresources.html>), *Scopus* (<http://www.scopus.com>) e *Scielo* (<http://www.scielo.org/php/index.php>) entre os meses de Junho a Agosto de 2018. Os seguintes operadores booleanos foram combinados como estratégia de busca: “terapia antitrombótica”, “anticoagulantes orais”, “novos anticoagulantes orais”, “anticoagulantes orais de ação direta”, “dabigatrana”, “rivaroxabana”, “apixabana”, “edoxabana”, “varfarina”, “implantes dentais”, “implantes dentários”, “implantodontia”, “cirurgia oral”, “cirurgia de implantes”, “tratamento dentário”, “manejo dentário” e “manejo odontológico”.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ANTICOAGULANTES ORAIS (AO)

A terapia com AO é considerada uma das medidas de tratamento mais prevalentes na medicina contemporânea (Madrid & Sanz, 2009). Seu objetivo principal consiste em reduzir o risco de tromboembolismo em pacientes portadores de doenças cardiovasculares e/ou outros distúrbios relacionados a estados de hipercoagulabilidade no organismo (Madrid & Sanz, 2009; Zoman et al. 2013; Ten Cate et al., 2017).

Uma grande variedade de condições de saúde requerem o uso crônico de AO: aterosclerose, angina pectoris, fibrilação atrial (FA), doença arterial coronariana (DAC), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), entre outras (Ten Cate et al., 2017). Também se recomenda a terapia com AO após a instalação de “stent” coronário, de valvas cardíacas mecânicas (VCM) e de próteses articulares (Toscano et al., 2010).

Medicamentos com mecanismos de ação distintos integram o grupo dos AO (Shi et al., 2017). Dentre eles, os mais prescritos são os antagonistas da vitamina K (AVK), que passaram a sofrer mais recentemente a concorrência com os anticoagulantes orais de ação direta (AOAD) (Curto et al., 2017).

3.1.1 Antagonistas da vitamina K (AVK)

Historicamente, a terapia com AVK tornou-se o tratamento farmacológico de escolha para a prevenção do tromboembolismo há mais de meio século (Lanau et al. 2017).

O mecanismo de ação dos AVK consiste na inibição da carboxilação dos fatores II, VII, IX e X da coagulação e das proteínas C e S, todos dependentes da vitamina K para a sua síntese (Ball, 1996). Os efeitos anticoagulantes induzidos pelo uso dos AVK requerem alguns dias para serem manifestados em função das diferentes meia-vidas plasmáticas dos fatores da coagulação inibidos (Molina & Júnior, 2014).

Os AVK são representados pelos agentes cumarínicos: varfarina sódica, femprocumona e acenocumarol (Leiria et al., 2010). Apesar do mecanismo de ação comum, estes três fármacos se diferenciam pelas suas demais características farmacológicas (**Quadro 1**) (Molina & Júnior, 2014). Fatores como o tempo de absorção, início de ação, pico plasmático, meia-vida plasmática e efeitos adversos norteiam a seleção do AVK mais adequado para cada paciente (Majerus & Tollefsen, 2005).

Medicamento	Função	Nome comercial	Dosagem usual	Meia-vida	Pico plasmático	Excreção	Reações adversas
Varfarina sódica	AVK	Marevan®, Coumadin®, Varfine®	2,5-10 mg/dia	20-60 horas	1-4 horas	Renal	Hemorragias, necrose tecidual.
Femprocumona	AVK	Marcoumar®	1,5-6 mg/dia	160 horas	1-4 horas	Renal	Hemorragias, necrose tecidual.
Acenocumarol	AVK	Sintrom®	1-8 mg/dia	10-24 horas	1-3 horas	Renal	Hemorragias, necrose tecidual.

Quadro 1 - Características farmacológicas dos AVK (adaptado de Molina & Júnior, 2014).

A varfarina sódica é o AO mais prescrito mundialmente (Molina & Júnior, 2014). A sua meia-vida plasmática média é de aproximadamente 40 horas e o início de seus efeitos anticoagulantes ocorre entre 2-5 dias após a administração de uma única dose (Tavares et al., 2018). A taxa de depuração da varfarina sódica pode variar entre 35-50% nos indivíduos tratados (Lee & Klein, 2013).

Assim como os outros AVK, a varfarina sódica sofre diversas interações medicamentosas e com alimentos (Majerus & Tollefsen, 2005), além de apresentar uma resposta individual extremamente variável em função de fatores genéticos hereditários e/ou adquiridos (Tan et al., 2013). Estas características tornam complexa a tarefa de se atingir uma faixa terapêutica específica de anticoagulação (Spyropoulos & Douketis, 2012). Como consequência, há um risco considerável para o desenvolvimento de complicações hemorrágicas, ou mesmo tromboembólicas, que exigem um estrito monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes tratados (Lee & Klein, 2013).

O monitoramento laboratorial da varfarina sódica é realizado através do valor de RNI (Razão Normalizada Internacional), que expressa a razão entre o tempo de protrombina (TP) do paciente pela média do TP obtido a partir de amostras de doadores saudáveis (van den Besselaar et al., 2004). Em um paciente saudável, o valor de RNI pode variar entre 0,8-1,2 (Toscano et al., 2010). Para pacientes anticoagulados com a varfarina sódica, o valor de RNI pode ser modulado de acordo com a faixa terapêutica recomendada para a doença e/ou condição tratada (**Tabela 1**). Dessa forma, dois grupos de pacientes podem ser delimitados: 1. Anticoagulação de baixa intensidade (a meta terapêutica de RNI deverá ser de 2,5, podendo variar entre 2,0-3,0); 2. Anticoagulação de alta intensidade (a meta terapêutica de RNI deverá ser de 3,0, podendo variar entre 2,5-3,5) (Madrid & Sanz, 2009).

Em caso de superdosagem, em situações de urgência em virtude de complicações hemorrágicas, ou quando há a intenção de se reduzir o valor de RNI, os efeitos anticoagulantes dos AVK poderão ser revertidos (Leiria et al., 2010). Para a maioria dos casos, a suspensão do medicamento combinada à administração de pequenas doses de vitamina K (2,5-10 mg) conseguem reverter rapidamente os seus efeitos anticoagulantes (Lourenço et al., 1998). Em estados protrombinopênicos excessivos e/ou em quadros hemorrágicos graves não responsivos à administração de vitamina K, pode-se recorrer ao uso de hemoderivados, como o plasma fresco

congelado, concentrados de complexo protrombínico (CCP) ou sangue total (Lourenço et al., 1998).

Tabela 1 – Faixa terapêutica recomendada para a terapia com a varfarina sódica de acordo com a doença/condição.

Indicação	Faixa terapêutica (RNI)
Profilaxia para trombose venosa profunda	2-3
Tratamento da trombose venosa profunda	2-3
Profilaxia para tromboembolismo vascular	2-3
Tratamento do tromboembolismo pulmonar	2-3
Profilaxia para acidente vascular cerebral	2-3
Fibrilação atrial	2-3
Infarto agudo do miocárdio	2-3
Profilaxia para infarto agudo do miocárdio recorrente	2,5-3,5
Instalação de valva cardíaca mecânica	2,5-3,5

Adaptado de Madrid & Sanz, 2009.

O Cirurgião Dentista que realiza procedimentos odontológicos invasivos, especialmente no campo da Implantodontia, deve estar familiarizado com os AVK tradicionalmente empregados na prevenção e tratamento do tromboembolismo, assim como deve saber identificar os testes laboratoriais de monitoramento utilizados e as estratégias de reversão destes medicamentos em situações de urgência/emergência.

3.1.2 Anticoagulantes orais de ação direta (AOAD)

Pesquisas no campo da anticoagulação foram responsáveis pelo desenvolvimento recente de uma nova classe de medicamentos capazes de aumentar a segurança, previsibilidade clínica e valor terapêutico da terapia com AO (Johnston, 2016).

Diversas nomenclaturas já foram utilizadas para descrever essa nova classe de AO: 1. Não-antagonistas da vitamina K (NAVK); 2. Novos anticoagulantes orais (NAO); 3. Anticoagulantes orais alvo-específicos (AOAE); 4. Anticoagulantes orais de ação direta (AOAD). Esta última foi adotada em 2015 pelo *International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardisation Committee*, e vem sendo utilizada de forma padronizada na literatura científica desde então (Barnes et al., 2015).

Os AOAD tem sido progressivamente prescritos nos últimos anos pelo fato de eliminarem algumas das principais desvantagens apresentadas pelos AVK, como as diversas interações medicamentosas e com alimentos, além da resposta clínica susceptível a grandes variações entre os indivíduos tratados (Lanau et al., 2017).

Os AOAD apresentam eficácia anticoagulante equivalente aos AVK, mas com uma menor taxa de complicações hemorrágicas, início de ação mais rápido e uma boa previsibilidade farmacocinética (Johnston, 2016). Todas essas características exigem a necessidade de ajustes frequentes em sua posologia, comum nos AVK, o que se reflete numa maior adesão terapêutica por parte dos pacientes (Hanken et al., 2016). Apesar do elevado custo da terapia com AOAD, quando comparada aos AVK, a menor incidência de eventos adversos graves parece resultar em uma relação custo-benefício favorável ao uso destes medicamentos (Coyle et al., 2013).

O mecanismo de ação dos AOAD consiste na inibição de apenas alguns passos do processo de coagulação (Blum & Lindfield, 2016). Isto faz com que estes medicamentos sejam classificados em dois subgrupos distintos: 1. Inibidores diretos da trombina (IDT); 2. Inibidores do fator Xa (IFXa) (Johnston, 2016). O único AOAD pertencente ao subgrupo dos IDT comercialmente disponível no mercado brasileiro é o etexilato de dabigatrana. Os demais AOAD fazem parte do subgrupo dos IFXa e estão comercialmente disponíveis no mercado brasileiro através das substâncias rivaroxabana, apixabana e, mais recentemente, edoxabana (BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, 2018). As características farmacológicas dos AOAD estão sumarizadas no **Quadro 2**.

Medicamento	Função	Nome comercial	Dosagem usual	Meia-vida	Pico plasmático	Excreção	Reações adversas
Etexilato de Dabigatrana	IDT	Pradaxa®	110-150 mg 2x ao dia	12-17 horas	2-3 horas	Urina (80%)	Dispepsia, dor abdominal, desconforto epigástrico, hemorragias
Rivaroxabana	IFXa	Xarelto®	20 mg/dia	7-13 horas	2-4 horas	Urina (66%) e fezes (28%)	Náusea, anemia, hemorragias
Apixabana	IFXa	Eliquis®	2,5-5 mg 2x ao dia	8-13 horas	3-4 horas	Urina (27%), fezes (biliar/intestinal)	Anemia, hemorragias, náusea
Edoxabana	IFXa	Lixiana®	30-60 mg/dia	10-14 horas	1,5 horas	Urina (33%), fezes (biliar/intestinal)	Hemorragias, erupção cutânea, tontura

Quadro 2 - Características farmacológicas dos anticoagulantes orais de ação direta (AOAD) (adaptado de Lanau et al., 2017).

O monitoramento laboratorial dos AOAD é desnecessário em função de sua boa previsibilidade farmacocinética (Constantinides et al., 2016). Entretanto, em situações específicas de urgência/emergência, pode haver a necessidade de monitoramento das concentrações plasmáticas do fármaco e de sua atividade anticoagulante com o intuito de se definir a estratégia de tratamento mais adequada (Pernod et al., 2013).

Em contraste com os AVK, facilmente monitorizados através dos valores de RNI, os AOAD requerem testes laboratoriais específicos para a aferição das suas concentrações plasmáticas e de seus efeitos anticoagulantes (Ten Cate et al., 2017). Enquanto que para a identificação e quantificação plasmática do fármaco recomenda-se o uso de técnicas espectroscópicas, para a aferição de seus efeitos anticoagulantes recomenda-se a execução de ensaios de geração de trombina, testes viscoelásticos, tempo de diluição de trombina (TTd), tempo de coagulação de ecarina (TCE), aferição de anti-fator IIa e anti-fator Xa (Ten Cate et al., 2017; Tripodi et al., 2017). Contudo, a maioria dos laboratórios de análises clínicas e hospitais ainda não contam com esses tipos de testes (Tripodi et al., 2017).

Testes laboratoriais globais que avaliam o processo de coagulação podem ser utilizados como uma alternativa acessível para o monitoramento de alguns fármacos pertencentes ao grupo dos AOAD (Lanau et al., 2017). Apesar da baixa sensibilidade e relativa variação conforme a técnica laboratorial utilizada, o TP e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) podem ser utilizados quando há a necessidade iminente de aferição dos efeitos anticoagulantes do etexilato de dabigatrana e da rivaroxabana (Ten Cate et al., 2017). Já para a apixabana e edoxabana, o TP e o TTPA são considerados inadequados para a monitorização de seus efeitos anticoagulantes (Ten Cate, 2017). A avaliação dos valores de RNI não é recomendada para a monitorização dos efeitos anticoagulantes dos AOAD (Heidbuchel et al., 2015).

Dentre as desvantagens apresentadas pelos AOAD, a ausência de antídoto específico capaz de reverter os seus efeitos anticoagulantes parece ser aquela que gera mais preocupação (Lanau et al., 2017). Entretanto, devido à meia-vida curta dos AOAD, a suspensão do medicamento por pequenos períodos parece ser suficiente para o controle de sangramentos menores (Lessire et al., 2014). Para eventos hemorrágicos graves, ou em pacientes com função renal comprometida, pode ser

necessária a administração de CCP, fator VIIa recombinante, sangue total e/ou hemodiálise (Breik et al., 2014).

Em 2015, a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o uso do idarucizumab (Praxbind®) em humanos como antídoto para o etexilato de dabigatrana (Pollack et al., 2015). O idarucizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal humano capaz de formar complexos inativos com o etexilato de dabigatrana circulante, revertendo rapidamente os seus efeitos anticoagulantes sem induzir estados de hipercoagulabilidade em situações de urgência/emergência (Honickel et al., 2015). No Brasil, o uso do idarucizumab foi aprovado em 2017 (BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, 2017).

O conhecimento acerca dos AOAD, dos seus mecanismos de ação, testes de monitoramento laboratorial e reversibilidade frente a situações de urgência/emergência é útil ao Cirurgião Dentista que trabalha com Implantodontia em sua prática clínica diária e que, inevitavelmente irá se deparar com uma frequência cada vez maior de pacientes em uso crônico destes medicamentos.

3.2 MANEJO PERIOPERATÓRIO DO PACIENTE SOB TERAPIA COM ANTICOAGULANTES ORAIS

A terapia com AO é comprovadamente capaz de reduzir de forma significativa o número de óbitos em condições de saúde associadas a estados de hipercoagulabilidade (Mani & Lindhoff-Last, 2014). Entretanto, a sua principal desvantagem é aumentar substancialmente o risco para o desenvolvimento de eventos hemorrágicos pós-cirúrgicos e/ou pós-traumáticos (Lai et al., 2014).

Desde o surgimento dos primeiros AVK, até a difusão recente dos AOAD, diversas especialidades odontológicas, particularmente as cirúrgicas, foram impactadas pela necessidade de tratar pacientes em uso de AO (Wahl et al., 2015). Isto ocorreu devido à maioria destes pacientes chegarem aos consultórios odontológicos sem nenhum tipo de recomendações, avisos ou protocolos definidos capazes de garantir a execução de procedimentos invasivos com segurança pelos Cirurgiões Dentistas (Lanau et al., 2017).

No campo da Implantodontia, o manejo perioperatório de pacientes sob terapia com AO deve levar em consideração fatores como o tipo de medicamento utilizado, saúde geral do paciente, complexidade do procedimento cirúrgico e a formulação de um plano hemostático local frente a um possível evento hemorrágico (Toscano et al., 2010; Bajkin et al., 2014; Soares et al., 2015). Somente após avaliar de forma criteriosa todos estes fatores, poderá então ser balanceado o risco trombótico *versus* risco hemorrágico relacionado ao procedimento cirúrgico proposto, e então definido o protocolo a ser adotado, que poderá incluir a suspensão, modificação da dose ou manutenção da terapia com os AO (Madrid & Sanz, 2009).

3.2.1 Risco trombótico

O risco trombótico do paciente é um importante fator a ser considerado no manejo perioperatório de pacientes sob terapia com AO (Lai et al., 2014). A decisão de suspender ou não o esquema terapêutico de anticoagulação previamente a procedimentos cirúrgicos com potencial risco de sangramento deve sempre levar em consideração a morbidade e mortalidade possivelmente associadas à manifestação de novos eventos tromboembólicos (Armstrong et al., 2006).

As consequências clínicas da suspensão inadvertida dos AO por longos períodos, ou com elevada frequência, são graves e estão associadas à manifestação de eventos tromboembólicos que geram um risco de óbito de até 70% após um novo IAM, de 15% em portadores de VCM e de 5-9% após uma recorrência de TVP (Martinelli et al., 1991; Longstreth et al., 2001; Linkins et al., 2003; Douketis et al., 2007; Carrier et al., 2010). Dentre os eventos tromboembólicos não-fatais, sequelas podem ser geradas em cerca de 40% dos casos (kearon & Hirsh, 1997).

Em 2012, a *American College of Chest Physicians* (ACCP) sugeriu, em sua 9ª Edição de Diretrizes Clínicas para a Terapia Antitrombótica, uma estratificação do risco para tromboembolismo perioperatório de acordo com as principais condições de saúde que requerem o uso crônico dos AVK (Douketis et al., 2012). Nesta edição publicada pela ACCP, pacientes portadores de VCM, FA e TVP foram classificados em três categorias de risco para tromboembolismo (**Quadro 3**).

Risco para Tromboembolismo	VCM	FA	TVP
<i>Alto (> 10% de risco)</i>	Presença de VCM (mitral e aórtica)	Pontuação CHADS ₂ 5 ou 6	Tromboembolismo recente (< 3 meses)
	AVC ou AIT recente (< 6 meses)	AVC ou AIT recente (< 3 meses)	Trombofilia grave Deficiência das proteínas C, S ou antitrombina
		Doença reumática cardíaca	SAAF
<i>Intermediário (4%-10% de risco)</i>	Presença de VCM (exceto mitral e aórtica) com fatores de risco para AVC	Pontuação CHADS ₂ 3 ou 4	Tromboembolismo nos últimos 3-12 meses
			Tromboembolismo recorrente
			Doença oncológica ativa
<i>Baixo (< 4% de risco)</i>	Presença de VCM (exceto mitral e aórtica) com fatores de risco para AVC	Pontuação CHADS ₂ 0-2	Tromboembolismo (> 12 meses)

AIT ataque isquêmico transitório, AVC acidente vascular cerebral, FA fibrilação atrial, SAAF síndrome do anticorpo antifosfolípideo, TVP trombose venosa profunda, VCM valva cardíaca mecânica.

Quadro 3 - Estratificação de risco para tromboembolismo perioperatório em condições de saúde tratadas com AVK (adaptado de Spyropoulos & Douketis, 2012).

Em pacientes portadores de VCM, eventos tromboembólicos maiores secundários à suspensão da varfarina sódica podem acometer quatro em cada 100 pacientes (Oprea et al., 2016). A maioria destes casos foram associados às seguintes condições com elevado risco para tromboembolismo: 1. Presença de VCM mitral; 2. Modelos antigos de VCM (bola-gaiola e monodisco); 3. Portadores de múltiplas VCM; 4. Histórico de AVC e/ou AIT (Cannegieter et al., 1994; Douketis et al., 2012). A interrupção da varfarina sódica nestes pacientes aumenta consideravelmente o risco de trombose valvar, AVC e tromboembolismo sistêmico (Levi et al., 2011).

Em pacientes com histórico de TVP, o fator mais importante na decisão de suspender ou não a terapia com a varfarina sódica no período perioperatório é o tempo estimado do último evento tromboembólico (Oprea et al., 2016). Para pacientes que apresentaram TVP nos últimos 30 e 90 dias, a suspensão da varfarina sódica foi capaz de gerar um risco estimado de 40% e 10%, respectivamente, para a ocorrência de novos eventos tromboembólicos (Kearon & Hirsh, 1997). Um menor risco trombótico foi associado a pacientes com histórico de recorrência para TVP superior a 12 meses (Oprea et al., 2016). A presença de outras condições de hipercoagulabilidade no organismo, como a síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAAF), doença oncológica ativa e determinadas trombofilias congênitas constituem fatores de risco adicionais para a recorrência de TVP (Douketis et al., 2012).

A FA é a arritmia cardíaca que mais acomete pacientes idosos, com um risco estimado de 5-8% para o desenvolvimento de um IAM e/ou AIT (Oprea et al., 2016). Este risco pode ser reduzido substancialmente (< 1,6%) com o uso de AO (Agarwal et al., 2012). Nestes pacientes, o sistema de pontuação CHADS₂ (**Quadro 4**) é comumente utilizado para estimar o risco de novos eventos tromboembólicos e nortear a indicação da terapia antitrombótica (Spyropoulous & Douketis, 2012).

Pontuação CHADS ₂ *	Risco trombótico	Eventos tromboembólicos por 100 pacientes (variação)
0, 1 e 2 pontos	Baixo	1,9-4 (1,2-5,1)
3 ou 4 pontos	Moderado	5,9-8,5 (4,6-11,1)
5 ou 6 pontos, AVC ou AIT (< 3 meses), ou doença cardíaca valvar	Alto	12,5-18,2 (8,2-27,4)

*A pontuação do CHADS₂ varia de 0-6 pontos e considera a presença das seguintes comorbidades: insuficiência cardíaca congestiva (01 ponto), hipertensão arterial sistêmica (01 ponto), idade elevada (01 ponto para > 65 anos), diabetes mellitus (01 ponto) e histórico de AVC ou AIT (02 pontos) (Magalhães et al., 2016).

Quadro 4 – Sistema de pontuação CHADS₂ para estratificação de risco trombótico em pacientes portadores de FA (adaptado de Spyropoulos & Douketis, 2012).

Um fenômeno recorrente em pacientes tratados com AVK e não monitorizados com frequência é a presença de valores subterapêuticos de RNI (0,5-1,0 unidades de RNI abaixo do valor mínimo da faixa terapêutica de anticoagulação desejada) (Dentali et al., 2012). Segundo Anthony et al. (2011), a anticoagulação em níveis subterapêuticos é considerada um fator de risco independente para a manifestação de eventos tromboembólicos secundários, como IAM e/ou AIT.

O risco trombótico secundário à suspensão dos AOAD não parece ser significativamente maior quando comparado à suspensão da varfarina sódica (Oprea et al., 2016). Entretanto, é recomendável que os mesmos critérios de avaliação de risco trombótico adotados para pacientes em uso crônico de AVK sejam igualmente avaliados em usuários de AOAD (Oprea et al., 2016).

Demais fatores pró-trombóticos devem ser considerados no período perioperatório em pacientes sob terapia com AO, como a indução de um estado de hipercoagulabilidade rebote causado pela interrupção abrupta da varfarina sódica (Kearon & Hirsh, 1997), pela intensidade do trauma cirúrgico em procedimentos de maior porte (Spandorfer, 2001), e pela manutenção do paciente por períodos prolongados em posições estáticas, como na posição de Trendelenburg reversa (Lindberg et al., 1997).

3.2.2 Risco hemorrágico

O risco hemorrágico está intimamente relacionado ao risco trombótico, e a terapia com AO deve ser capaz de balancear adequadamente os benefícios proporcionados pela prevenção de novos eventos trombóticos, em detrimento à manifestação de complicações hemorrágicas (Roldán et al., 2013). Dessa forma, a avaliação do risco hemorrágico individual envolve o relacionamento das comorbidades apresentadas pelo paciente, que expressam o seu risco trombótico, com o grau de invasividade do procedimento cirúrgico proposto (Oprea et al., 2016).

3.2.2.1 Risco hemorrágico relacionado ao paciente

Diversos sistemas de estratificação de risco hemorrágico já foram propostos para pacientes em uso de AO (Baron et al., 2013). O sistema de pontuação "HAS-

BLEED” (Pisters et al., 2010) tem sido considerado o mais acurado preditor de risco hemorrágico para pacientes em uso de AVK ou AOAD, com resultados superiores aos sistemas “HEMORR2HAGES” e “ATRIA” (Apostolakis et al., 2013). O “HAS-BLEED” considera os seguintes fatores de risco: histórico positivo de eventos hemorrágicos, valores elevados de RNI, insuficiência renal crônica (IRC), disfunção hepática, além do uso concomitante de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e antiagregantes plaquetários (Pisters et al., 2010; Spyropoulos & Douketis, 2012).

O mais importante fator de risco hemorrágico em pacientes que utilizam AVK é a intensidade do efeito anticoagulante, que pode ser mensurado através dos valores de RNI (Schulman et al., 2008). Valores de RNI > 3,0 indicam uma incidência duas vezes maior de complicações hemorrágicas quando comparados a valores de RNI entre 2,0-3,0 (Saour et al., 1990).

A elevação iatrogênica dos valores de RNI em pacientes sob terapia com AVK pode ocorrer secundariamente às interações medicamentosas com antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e antimicrobianos (Mergenhagen et al., 2013; Sarah et al., 2014; Kent et al., 2018). O uso concomitante de AO e AINEs foi associado a um aumento das taxas de sangramento perioperatório, de complicações tromboembólicas e do número de hospitalizações (Kent et al., 2018). O uso prolongado de antimicrobianos, como a eritromicina, levofloxacina, azitromicina ou amoxicilina/clavulanato de potássio foi associado a um aumento dos valores de RNI em 28,9%-87,5% dos pacientes em uso da varfarina sódica (Mergenhagen et al., 2013; Abdel-Aziz et al., 2016). Os AOAD não apresentam interações medicamentosas relevantes em pacientes com função renal íntegra (Gómez-Moreno et al., 2010).

Características inerentes aos pacientes constituem fatores determinantes na avaliação do risco hemorrágico individual (Levy et al., 2011). Um histórico positivo de eventos hemorrágicos, especialmente pós-cirúrgicos ou pós-traumáticos, é um fator de risco que deve ser sempre considerado na avaliação perioperatória (Spyropoulos & Douketis, 2012). Nestes casos, é importante que seja avaliada a presença de outras comorbidades capazes de exercer influência sobre desfechos clínicos relacionados à manifestação de novos eventos hemorrágicos espontâneos ou pós-cirúrgicos (Pisters et al., 2010).

A IRC é a principal comorbidade associada à manifestação de eventos hemorrágicos graves em pacientes sob terapia com AO (Pfeilschifter et al., 2013;

Sarah et al., 2014). Essa relação é mais proeminente em pacientes idosos tratados com AOAD, os quais deixam de ser depurados adequadamente pelo organismo, causando um aumento da meia-vida plasmática e dos efeitos anticoagulantes destes medicamentos (Mar et al., 2016). Caso seja tomada a decisão de se modificar ou suspender o uso dos AOAD no período perioperatório, deve-se sempre levar em consideração a realização de ajustes no período de suspensão e de reintrodução destes medicamentos, de acordo com a taxa de filtração glomerular do paciente (Spyropoulos & Douketis, 2012; Albaladejo et al., 2017).

Evidências sugerem que a depuração dos AOAD é menor em pacientes com baixa massa corpórea (peso < 50 Kg) (Patel et al., 2011). Nestes pacientes, pode ocorrer uma sobredosagem em esquemas terapêuticos pré-fixados que não exigem monitorização laboratorial rotineira, comum na terapia com AOAD (Sarah et al., 2014).

A presença de outras condições clínicas, como doença oncológica ativa, trombocitopenia (contagem de plaquetas < 150.000 céls/mm³) e o uso contínuo de agentes antiplaquetários também foram relacionados a um maior risco hemorrágico individual em pacientes sob terapia com AO (Levy et al., 2011; Tafur et al., 2012; Brokoema et al., 2014).

3.2.2.2 Risco hemorrágico relacionado ao procedimento cirúrgico

No manejo perioperatório de pacientes sob terapia com AO, procedimentos cirúrgicos variados são comumente condensados em dois grandes grupos: 1. Baixo risco para sangramento (< 2%); 2. Alto risco para sangramento (2%-4%) (Oprea et al., 2016). Outros sistemas de estratificação de risco hemorrágico propõem a classificação dos procedimentos cirúrgicos de acordo com a duração da intervenção: 1. Alto risco para sangramento (duração > 45 minutos); 2. Baixo risco para sangramento (duração < 45 minutos) (Douketis et al., 2004).

Há um consenso entre a maioria dos autores quando à recomendação de se manter a terapia com AO em procedimentos invasivos com baixo risco para sangramento, especialmente em pacientes com elevado risco trombótico (Spyropoulos & Douketis, 2012; Lai et al., 2014; Heidbuchel et al., 2015). De modo inverso, pode ser recomendada a suspensão, ou a modificação da terapia com AO

em procedimentos invasivos com alto risco para sangramento, caso o paciente apresente um baixo risco trombótico (Baron et al., 2013).

O processo de decisão mais desafiador está presente em situações onde pacientes sob terapia com AO apresentam um risco trombótico moderado/alto e necessitam realizar procedimentos invasivos com alto risco para sangramento (Baron et al., 2013). Nestes casos, não há um consenso quanto à necessidade de suspensão, redução ou substituição da terapia com AO no período perioperatório (Shi et al., 2017).

3.2.3 Implantodontia x anticoagulação oral

Poucos foram os trabalhos que buscaram avaliar a segurança de procedimentos invasivos no campo da Implantodontia em pacientes sob terapia com AO (Madrid & Sanz, 2009; Bacci et al., 2011; Clemm et al., 2015; Gómez-Moreno et al., 2016; Markovic et al., 2017; Eber, 2017). Este fato reforça o poder das controvérsias existentes acerca dos riscos para sangramentos pós-cirúrgicos incontroláveis em cirurgias envolvendo a instalação de implantes dentais na vigência do uso de AO (Madrid & Sanz, 2009).

Nas últimas décadas, uma estratégia comum utilizada no manejo perioperatório de pacientes em uso de AVK foi a suspensão prévia da varfarina sódica por 2-3 dias frente a procedimentos odontológicos invasivos com o intuito de se reduzir os valores de RNI (Wahl et al., 2015). Contudo, essa redução é imprevisível em pacientes que utilizam AVK, e o curto período de suspensão não é suficientemente capaz de prevenir complicações hemorrágicas, além de exacerbar o risco para complicações tromboembólicas (Shaer et al., 2015).

Em pacientes com alto risco trombótico, outra estratégia bastante utilizada é a substituição da varfarina sódica pela heparina não-fractionada, ou pela heparina de baixo peso molecular (HBPM) no período perioperatório (Siegal et al., 2012). Entretanto, esta conduta foi comprovadamente associada à necessidade de internação hospitalar, espera de vários dias para a cessação dos efeitos anticoagulantes e para a reintrodução da varfarina sódica, além do aumento das taxas de sangramentos pós-cirúrgicos, de eventos tromboembólicos e dos custos

associados ao tratamento (Siegal et al., 2012; Douketis et al., 2015; Haighton et al., 2015; Oprea et al., 2016; Shaer et al., 2016).

Com o intuito de esclarecer a necessidade de suspensão ou não de AO para a realização de cirurgias envolvendo a instalação de implantes dentais, Madrid & Sanz (2009) realizaram uma revisão sistemática sobre o tema. Em seus resultados, os autores destacaram a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos de pacientes avaliados: 1. Manutenção da varfarina sódica no período perioperatório; 2. Suspensão da varfarina sódica no período perioperatório; 3. Controles saudáveis não-anticoagulados. Como conclusões, os autores deste estudo afirmaram que cirurgias menores envolvendo a instalação de implantes dentais não estão contraindicadas em pacientes anticoagulados com AVK, se os valores de RNI se mantiverem entre 2,0-4,0 no período perioperatório.

Bacci et al. (2011) realizaram o primeiro estudo clínico envolvendo apenas cirurgias para a instalação de implantes dentais em pacientes anticoagulados com varfarina sódica, sem suspender ou modificar o esquema terapêutico do medicamento. Foram instalados 159 implantes dentais em 50 pacientes anticoagulados com valores de RNI < 3,0. Mesmo incluindo a realização de procedimentos cirúrgicos mais invasivos, como levantamentos de seio maxilar em 30 pacientes, apenas dois eventos hemorrágicos foram observados no período pós-cirúrgico. Estes eventos foram facilmente controlados com o uso de uma gaze embebida com ácido tranexâmico, reaplicada três vezes ao dia durante quatro dias. Os autores concluíram que cirurgias para a instalação de implantes dentais podem ser realizadas ambulatorialmente em pacientes anticoagulados com varfarina sódica com o uso concomitante de medidas hemostáticas locais.

Zoman et al. (2013) reportaram com sucesso dois casos clínicos de pacientes anticoagulados com varfarina sódica submetidos à instalação de implantes dentais sem a confecção de retalhos gengivais através da técnica *flapless*. Na descrição dos relatos foram instalados implantes unitários (dentes 13 e 15, respectivamente) em dois pacientes (RNI 4,0 e 4,1, respectivamente). Os autores concluíram que a técnica cirúrgica *flapless* pode ser considerada uma alternativa segura em pacientes anticoagulados com o intuito de se evitar hemorragias pós-cirúrgicas.

Clemm et al. (2015) realizaram cirurgias com diferentes graus de invasividade para a instalação de implantes dentais em pacientes sob terapia com AVK, AOAD, antiagregantes plaquetários e em controles saudáveis não-anticoagulados. Foram realizados diversos procedimentos cirúrgicos, incluindo a instalação de implantes dentais unitários e múltiplos, reabertura de implantes, levantamentos de seio maxilar e reconstruções alveolares com enxertos autógenos e alógenos em um total de 564 pacientes (117 em uso de AO ou antiagregantes plaquetários e 447 controles saudáveis não-anticoagulados). Dentre os pacientes anticoagulados, 32/117 (27,4%) utilizavam AVK, 8/117 (6,8%) substituíram AVK por HBPM e 16/117 (13,7%) utilizavam AOAD. Pacientes em uso de antiagregantes plaquetários corresponderam a 61/117 (52,1%) casos. Os resultados mostraram que apenas 7/564 (1,2%) pacientes apresentaram sangramento pós-cirúrgico, sendo 3/447 (0,6%) não-anticoagulados, 2/32 (6,7%) em uso de AVK, 1/8 (12,5%) em uso de HBPM e 1/63 (1,6%) em uso de antiagregantes plaquetários. Nenhum sangramento pós-cirúrgico foi observado no grupo de pacientes em uso de AOAD. Os autores recomendaram em suas conclusões que a manutenção da terapia com AO, incluindo AVK e AOAD, é segura tanto para procedimentos cirúrgicos menores e maiores na Implantodontia, e reforçaram a importância do emprego de medidas hemostáticas locais combinadas a uma técnica cirúrgica minimamente invasiva.

O manejo perioperatório de pacientes em uso de AOAD é menos complexo em relação aos AVK devido à boa previsibilidade farmacocinética destes medicamentos, que ainda apresentam uma meia-vida plasmática curta, rápido início de ação e interações medicamentosas irrelevantes (Gómez-Moreno et al., 2010). A maioria dos autores concorda que não há a necessidade de estrito monitoramento laboratorial dos AOAD, mas também não há um consenso sobre a suspensão ou manutenção destes medicamentos no período perioperatório para cirurgias envolvendo a instalação de implantes dentais (Sivolella et al., 2015). De uma forma geral, em procedimentos com alta expectativa de sangramento, os AOAD podem ser descontinuados em períodos próximos à cirurgia (12-48 horas) de acordo com função renal do paciente, respeitando-se o intervalo mínimo de seis horas após fim do ato cirúrgico para a reintrodução destes medicamentos (Spyropoulos & Douketis, 2012; Lai et al., 2014; Albaladejo et al., 2017). Evidências não suportam o uso de heparinas

como terapia de transição para pacientes em uso de AOAD (Lai et al., 2014; Vanassche et al., 2014).

Gómez-Moreno et al. (2016a) realizaram cirurgias para a instalação de implantes dentais em um total de 57 pacientes, sendo 18/57 pacientes em uso contínuo de rivaroxabana por pelo menos seis meses previamente às cirurgias, e 39/57 pacientes eram controles saudáveis. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgias para a instalação de implantes dentais com o uso concomitante de medidas hemostáticas locais e sem alterações no regime de anticoagulação. Um total de 3/57 (5,2%) casos apresentaram sangramentos pós-cirúrgicos, sendo 1/18 (5,5%) casos no grupo de pacientes em uso da rivaroxabana *versus* 2/39 (5,1%) casos no grupo de pacientes não-anticoagulados. Os resultados mostraram não haver diferenças estatisticamente significativas na taxa de sangramento pós-cirúrgico entre os dois grupos de pacientes. Os autores enfatizaram a segurança de realizar procedimentos invasivos no campo da Implantodontia em associação ao uso de medidas hemostáticas locais em pacientes anticoagulados com a rivaroxabana.

Gómez-Moreno et al. (2016b) realizaram cirurgias para a instalação de implantes dentais em um total de 71 pacientes, sendo 29/71 (40,8%) pacientes em uso de contínuo de etexilato de dabigatrana por pelo menos seis meses *versus* 42/71 (59,2%) controles saudáveis não-anticoagulados. Sangramentos no período pós-cirúrgico foram observados em 2/29 (6,9%) pacientes em uso de etexilato de dabigatrana e em 2/42 (4,8%) controles saudáveis não-anticoagulados. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Diferentemente de seu estudo anterior, que incluiu pacientes em uso de rivaroxabana sem alterações no regime terapêutico (Gómez-Moreno et al., 2016a), os autores desta vez adotaram o protocolo de executar as cirurgias após 12 horas da última dose do etexilato de dabigatrana com sua reintrodução após oito horas do término do ato cirúrgico.

O uso de medidas hemostáticas locais no período perioperatório de cirurgias envolvendo a instalação de implantes dentais em pacientes sob terapia com AO é preconizado por diversos autores (Soares et al., 2005; Madrid & Sanz, 2009; Bacci et al., 2011; Clemm et al., 2015; Gómez-Moreno et al., 2016a; Gómez-Moreno et al., 2016b; Eber, 2017). Diversos agentes hemostáticos podem ser utilizados, como a trama de celulose oxidada, esponjas de gelatina, cauterização das margens cirúrgicas de retalhos gengivais, suturas compressivas e ácido tranexâmico em forma de

bochechos, embebido em gazes, ou aplicado diretamente sobre a ferida cirúrgica (Soares et al., 2005). Especialmente em pacientes sob terapia com AO, o uso de medidas hemostáticas locais foi capaz de tornar as taxas de sangramentos pós-cirúrgicos comparáveis àquelas apresentadas por controles saudáveis não-anticoagulados (Soares et al., 2005; Clemm et al., 2015).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Historicamente, diferentes recomendações para o manejo perioperatório de pacientes sob terapia com AO já foram propostas, desde a suspensão dos AO (Ziffer et al., 1957; Shira et al., 1962; Troulis et al., 1998), substituição dos AO pela HBPM (Roser & Rosenbloom, 1975; Weibert, 1992; Todd & Roman, 2001), redução da dose dos AO por alguns dias (Bailey & Fordyce, 1983; Mullingan, 1987), adoção de valores de RNI < 3,0 (Beirne & Koehler, 1996; Wahl, 1998; Zanon et al., 2003) e a adoção de valores de RNI ≤ 4,0 concomitante ao uso de medidas hemostáticas locais (Ramstrom et al., 1993; Wahl, 2000; Pototski & Anebábar, 2007; Perry et al., 2007; Morimoto et al., 2008; Costa et al., 2013; Soares et al., 2015). A ausência de um consenso unificado na literatura científica sobre a decisão de suspender ou não os AO no período perioperatório, em virtude do risco para sangramentos pós-cirúrgicos, ainda sustenta as controvérsias acerca deste tema no meio odontológico (Shi et al., 2017).

As divergências existentes nos sistemas de classificação de risco hemorrágico relacionado aos procedimentos cirúrgicos parece contribuir para a falta de um consenso prático entre os Cirurgiões Dentistas e Médicos (Miller, 2018). Poucos são os sistemas de classificação que detalham quais procedimentos odontológicos invasivos estão associados a um alto e baixo risco de sangramento. Dessa forma, é possível observar cirurgias periodontais, aumento de coroa clínica, recontornos gengivais, extrações de mais de três dentes e a instalação de implantes dentais agrupados na mesma categoria de outros procedimentos com extenso risco para sangramento, como cirurgias cardíacas, abdominais, ou mesmo em ressecções de tumores malignos (Spyropoulos & Douketis et al., 2012; Fortier et al., 2018). Como consequência, não é raro observar publicações de diretrizes recomendando a suspensão dos AO frente a cirurgias odontológicas mais invasivas, especialmente no meio Médico (Spyropoulos & Douketis et al., 2012; Albaladejo et al., 2017; Oprea et al., 2016), mesmo à luz de diversas evidências científicas contrárias (Wahl, 2000; Pototski & Anebábar, 2007; Perry et al., 2007; Morimoto et al., 2008; Bajkin et al., 2014; Broekema et al., 2014; Bajkin et al., 2015; Wahl et al., 2015; Shi et al., 2017; Wahl, 2018).

De acordo com Scully et al. (2007), o trauma cirúrgico induzido pela instalação de um implante dental pode ser comparado àquele gerado pela extração

concomitante de até três dentes, com a ressalva de não haver a necessidade de abordar outros sítios para a obtenção de enxertos autógenos e/ou elevação de retalhos gengivais extensos. Kämmerer et al., 2015 afirmaram que a maioria dos estudos que avaliaram o risco hemorrágico associado a procedimentos odontológicos invasivos em pacientes sob terapia com AO focaram primariamente em extrações dentárias. Isto fez com que os resultados obtidos gerassem recomendações generalizadas para os demais procedimentos odontológicos com potencial risco para sangramento, como nas cirurgias para a instalação de implantes dentais (Bacci et al., 2011).

Em contraste às extrações dentárias, a instalação de implantes dentais em sítios previamente preparados é capaz de comprimir as paredes ósseas adjacentes e contribuir para a obtenção da hemostasia local (Markovic et al., 2017). Outro fator importante a ser considerado neste tipo de cirurgia é o fechamento da ferida operatória por primeira intenção, algo dificilmente alcançado na maioria das extrações dentárias (Brokoema et al., 2014). Essas premissas pressupõem que os episódios de sangramento secundários aos procedimentos cirúrgicos realizados no campo da Implantodontia estejam majoritariamente associados aos tecidos moles, que são mais facilmente controlados por medidas hemostáticas locais (Markovic et al., 2017).

Em uma revisão sistemática, Shi et al, (2017) compararam o risco de sangramento pós-cirúrgico em pacientes sob terapia com AO submetidos a extrações dentárias *versus* cirurgias para a instalação de implantes dentais. Em seus resultados, os autores não observaram diferenças estatisticamente significativas sobre as taxas de sangramento pós-cirúrgico entre os dois tipos de procedimentos. Entretanto, não há uma discriminação quanto ao tipo de procedimento realizado, número de dentes extraídos, grau de invasividade e informações sobre o uso de medidas hemostáticas locais.

Na prática odontológica, é comum que o risco para sangramentos pós-cirúrgicos seja superestimado em pacientes sob terapia com AO (Wahl et al., 2015). Há uma crença comum de que graves complicações hemorrágicas possam ocorrer nestes pacientes após extrações dentárias complexas ou múltiplas, e após cirurgias envolvendo a instalação de implantes dentais com ou sem enxertos ósseos (Wahl et al., 2015). Estas complicações podem incluir obstruções das vias aéreas superiores, disfagia e trismo (Kosyfaki et al., 2011). Contudo, o risco hemorrágico associado aos

procedimentos odontológicos invasivos é diferente das cirurgias de maior porte em outras partes do corpo humano, já que é incomum que vasos sanguíneos de maior calibre sejam lesados na cavidade oral (Wahl et al., 2015). Além disso, a fácil visualização do campo cirúrgico na cavidade oral facilita o controle de eventuais sangramentos através do uso de medidas hemostáticas locais (Soares et al., 2005).

A falta de protocolos definidos para a execução segura de cirurgias no campo da Implantodontia levaram alguns autores a considerar a execução de técnicas minimamente invasivas, sem a utilização de retalhos gengivais, ou *flapless* (Zoman et al., 2003). Todavia, Madrid & Sanz (2009) afirmam que o uso de técnicas de inserção de implantes dentais sem retalhos gengivais na mandíbula requerem um adequado planejamento do caso, tendo em vista o risco de complicações relacionadas à perfuração da cortical lingual mandibular e secção de vasos sanguíneos maiores.

O tipo e grau de invasividade das intervenções cirúrgicas na Implantodontia podem exercer significativa influência sobre o risco para sangramentos pós-cirúrgicos (Clemm et al., 2015). Evidências sobre a realização de procedimentos odontológicos invasivos considerados de maior porte em pacientes sob terapia com AO são raros (Madrid & Sanz, 2009). Bajkin et al. (2015) realizaram procedimentos odontológicos com um maior grau de invasividade, como exodontias complexas, alveoloplastias, remoção de tórus, e frenectomias em pacientes anticoagulados com varfarina sódica em regimes de alta intensidade (valores de RNI entre 3,5 – 4,2). Já Clemm et al. (2015) realizaram cirurgias maiores para a instalação de múltiplos implantes, que envolveram levantamentos de seio maxilar e reconstruções alveolares com enxertos ósseos em pacientes em uso de AO (AVK e AOAD) e antiagregantes plaquetários. Em ambos os estudos, as taxas de complicações hemorrágicas foram baixas e comparáveis àquelas encontradas em controles saudáveis não-anticoagulados, mesmo quando procedimentos odontológicos de alto risco hemorrágico foram realizados, corroborando com os resultados de outros estudos (Morimoto et al., 2008; Bacci et al., 2010; Zoman et al., 2013).

O uso de medidas hemostáticas locais parece ser o ponto em comum entre os autores que sugeriram a manutenção da terapia com AO no período perioperatório para procedimentos odontológicos invasivos (Soares et al., 2005). Apesar disso, dentre as diversas medidas hemostáticas propostas, não há um consenso estabelecido sobre qual delas é a mais eficaz no contexto de pacientes sob terapia

com AO. Soares et al. (2005) observaram não haver diferenças estatisticamente significativas quanto à efetividade na prevenção de sangramentos pós-cirúrgicos após utilizar esponjas de fibrina *versus* ácido tranexâmico embebido em gaze *versus* pressão positiva com gaze sobre a ferida cirúrgica. Os autores ressaltaram que a maioria dos procedimentos odontológicos invasivos podem ser realizados sem maiores complicações em pacientes sob terapia com AO, independentemente da medida hemostática utilizada.

Após determinado o risco hemorrágico relacionado ao procedimento cirúrgico, este deve ser adequadamente balanceado contra o risco trombótico individual causado pela suspensão, ou alteração do esquema terapêutico dos AO (Mar et al., 2016). Wahl (2018) afirma que Cirurgiões Dentistas subestimam a ocorrência de complicações tromboembólicas em pacientes sob terapia com AO. Casos de sérias complicações tromboembólicas secundárias à suspensão da terapia com AVK já foram reportadas, incluindo 29 casos (três fatais) (Wahl et al., 2015). Estas complicações parecem não ter uma associação clara com a quantidade de dias da suspensão dos AO, podendo ocorrer mesmo em curtos períodos de suspensão (Todd, 2003; Wahl, 2018).

O risco trombótico perioperatório associado à suspensão temporária dos AOAD por curtos períodos parece ser menor em relação aos AVK, porém, ainda são necessários mais estudos envolvendo um maior número de pacientes (Constatinides et al., 2016).

5 CONCLUSÕES

- O risco trombótico do paciente deverá ditar a decisão de se manter, modificar ou suspender a terapia com AO, independente do risco hemorrágico associado à intervenção cirúrgica.
- Existem boas evidências capazes de apoiar a manutenção da terapia com AO no período perioperatório para procedimentos invasivos menores em Implantodontia (instalação de até três implantes dentais sem a confecção de retalhões gengivais extensos).
- A realização de procedimentos invasivos maiores em Implantodontia, como a instalação de múltiplos implantes dentais, levantamentos de seio maxilar, e reconstruções alveolares com enxertos poderão ser considerados em vigência do uso de AO e em associação com medidas hemostáticas locais. Entretanto, o baixo número de estudos envolvendo procedimentos complexos neste grupo de pacientes não são capazes de conferir um grau de recomendação maior para a tomada de decisão do Cirurgião Dentista.
- É recomendável o emprego de medidas hemostáticas locais em associação com técnicas cirúrgicas de caráter minimamente invasivo com o intuito de se prevenir complicações hemorrágicas neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Abdel-Aziz MI, Ali MA, Hassan AK, Elfaham TH. Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate. *J Clin Pharmacol*. 2016 Jan;56(1):39-46.

Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172: 623-31.

Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, Godier A, Llau J, Longrois D, Marret E, Mismetti P, Rosencher N, Rouillet S, Samama CM, Schved JF, Sié P, Steib A, Susen S; French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017 Feb;36(1):73-76.

Al-Mubarak S, Rass MA, Alsuwyed A, Alabdulaaly A, Ciancio S. Thromboembolic risk and bleeding in patients maintaining or stopping oral anticoagulant therapy during dental extraction. *J Thromb Haemost*. 2006 Mar;4(3):689-91.

Anthony CJ, Karim S, Ackroyd-Stolarz S, Fry A, Murphy NG, Christie R, Zed PJ. Intensity of anticoagulation with warfarin and risk of adverse events in patients presenting to the emergency department. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul;45(7-8):881-7.

Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding riskprediction scores in non-warfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:386–7.

Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. *Neurol Clin*. 2006 Nov;24(4):607-30.

Bailey BM, Fordyce AM. Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy. A controlled clinical trial. *Br Dent J.* 1983 Nov 5;155(9):308-10.

Bailey BM, Fordyce AM. Warfarin anticoagulant therapy. *Br Dent J.* 1984 May 5;156(9):310.

Bajkin BV, Selaković SD, Mirković SM, Šarčev IN, Tadić AJ, Milekić BR. Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. *Vojnosanit Pregl.* 2014 Dec;71(12):1097-101.

Bajkin BV, Vujkov SB, Milekic BR, Vuckovic BA. Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2015 Jun;146(6):375-81.

Ball JH. Management of the anticoagulated dental patient. *Compend Contin Educ Dent.* 1996 Nov;17(11):1100-2, 1104, 1106.

Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med.* 2013 May 30;368(22):2113-24.

Barnes G, Ageno W, Ansell J, Kaatz S, for the Subcommittee on the Control of Anticoagulation. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13:1154–6.

Bailey BM, Fordyce AM. Complications of dental extractions in patients receiving warfarin anticoagulant therapy. A controlled clinical trial. *Br Dent J.* 1983 Nov 5;155(9):308-10.

Beirne OR, Koehler JR. Surgical management of patients on warfarin sodium. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Sep;54(9):1115-8.

Blum RA, Lindfield D. Direct oral anticoagulant drugs (DOAC). *J Cataract Refract Surg.* 2016 Jan;42(1):171-2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2018 [acesso em 2018 Jul 08]. Brasília – DF. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4131620

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017 [acesso em 2018 Jul 08]. Brasília – DF. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/medicamentos-para-cancer-e-hemorragias-aprovados/219201/pop_up?inheritRedirect=false

Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. Aust Dent J. 2014 Sep;59(3):296-301

Broekema FI, van Minnen B, Jansma J, Bos RR. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 Mar;52(3):e15-9.

Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation 1994;89:635-41.

Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2010;152(9):578-89.

Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. Clin Oral Implants Res. 2016 Oct;27(10):1274-1282.

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 Jan 28;16:5.

Costa FW, Rodrigues RR, Sousa LH, Carvalho FS, Chaves FN, Fernandes CP, Pereira KM, Soares EC. Local hemostatic measures in anticoagulated patients

undergoing oral surgery: a systematized literature review. *Acta Cir Bras.* 2013 Jan;28(1):78-83.

Coyle D, Coyle K, Cameron C, Lee K, Kelly S, Steiner S, Wells GA. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Health.* 2013 Jun;16(4):498-506.

Curto A, Curto D, Sanchez J. Managing patients taking edoxaban in dentistry. *J Clin Exp Dent.* 2017 Feb 1;9(2):e308-e311.

Dentali F, Pignatelli P, Malato A, Poli D, Di Minno MN, Di Gennaro L, Rancan E, Pastori D, Grifoni E, Squizzato A, Siragusa S, Di Minno G, Ageno W. Incidence of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio: a prospective multicenter cohort study. *Am J Hematol.* 2012 Apr;87(4):384-7.

Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Lowmolecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1319-1326.

Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2007;147(11):766-774.

Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.

Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e326S-50S.

Eber RM. Stopping Anticoagulation Therapy Before Implant and Bone Grafting Surgery May Not Be Necessary to Prevent Bleeding Events. *J Evid Based Dent Pract*. 2017 Jun;17(2):122-124.

Fortier K, Shroff D, Reebye UN. Review: An overview and analysis of novel oral anticoagulants and their dental implications. *Gerodontology*. 2018 Jun;35(2):78-86.

Glasheen JJ, Fugit RV, Prochazka AV. The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *J Gen Intern Med*. 2005 Jul;20(7):653-6.

Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Martín-Piedra MA, Guardia J, Calvo-Guirado JL, Cabrera M, López-Gallardo C, et al. Dabigatran and rivaroxabana, new oral anticoagulants. New approaches in dentistry. *J Clin Exp Dent*. 2010; 2(1):e14-18.

Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res*. 2016a Jun;27(6):730-3.

Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clin Oral Implants Res*. 2016b Jan 16 [no prelo].

Hanken H, Gröbe A, Heiland M, Smeets R, Kluwe L, Wikner J, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig*. 2016;20:1279-82.

Haighton M, Kempen DH, Wolterbeek N, Marting LN, van Dijk M, Veen RM. Bridging therapy for oral anticoagulation increases the risk for bleeding-related complications in total joint arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2015;10:145.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association

Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507.

Hong C, Napenas JJ, Brennan M, Furney S, Lockhart P. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012; 114(4):464-468.

Honickel M, Treutler S, van Ryn J, Tillmann S, Rossaint R, Grottke O. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost*. 2015 Apr;113(4):728-40.

Johnson-Leong C, Rada RE. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc*. 2002 Aug;133(8):1083-7.

Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 May;45(5):618-30.

Kämmerer PW, Frerich B, Liese J, Schiegnitz E, Al-Nawas B. Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2015 Mar;19(2):171-80. doi: 10.1007/s00784-014-1366-3.

Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med*. 1997 May 22;336(21):1506-11.

Kent AP, Brueckmann M, Fraessdorf M, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Oldgren J, Reilly PA, Wallentin L, Ezekowitz MD. Concomitant Oral Anticoagulant and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 17;72(3):255-267.

Kosyfaki P, Att W, Strub JR. The dental patient on oral anticoagulant medication: a literature review. *J Oral Rehabil*. 2011 Aug;38(8):615-33.

Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg*. 2014 Jun;101(7):742-9.

Lanau N, Mareque J, Giner L, Zabalza M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent*. 2017 Nov 1;9(11):e1346-e1354.

Lee MT, Klein TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *J Hum Genet*. 2013 Jun;58(6):334-8.

Leiria TLL, et al. Warfarin and Phenprocoumon: experience of an outpatient anticoagulation clinic. *Arquivo Brasileiro Cardiologia*. 2010 Jan;94(1): 41-5.

Lessire S, Dincq AS, Douxfils J, Devalet B, Nicolas JB, Spinewine A, Larock AS, Dogné JM, Gourdin M, Mullier F. Preventive strategies against bleeding due to nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Biomed Res Int*. 2014;2014:616405.

Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011 Sep;9(9):1705-12.

Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc*. 1997 Aug;7(4):324-31.

Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):893-900.

Longstreth WT Jr, Bernick C, Fitzpatrick A, et al. Frequency and predictors of stroke death in 5888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2001;56(3):368-375.

Lourenço DM, Morelli VM, Vignal CV. Tratamento da superdosagem de anticoagulantes orais. *Arquivo Brasileiro Cardiologia*. 1998 Set;70(1): 9-13.

Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Sep;20 Suppl 4:96-106.

Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshu RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de fibrilação atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2016; 106(4): 1-22.

Majerus PW & Tollefsen DM. Anticoagulantes, trombolíticos e fármacos antiplaquetários. In: Goodman LS, Gilman A. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2005. p. 1141-55.

Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Jun 17;8:789-98.

Mar PL, Familtsev D, Ezekowitz MD, Lakkireddy D, Gopinathannair R. Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 1;202:578-85.

Martinelli J, Jiminez A, Rabago G, Artiz V, Fraile J, Farre J. Mechanical cardiac valve thrombosis: is thrombectomy justified? *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III70S-III75S.

Martinowitz U, Mazar AL, Taicher S, Varon D, Gitel SN, Ramot B, Rakocz M. Dental extraction for patients on oral anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 Sep;70(3):274-7.

Mehra P, Cottrell DA, Bestgen SC, Booth DF. Management of heparin therapy in the high-risk, chronically anticoagulated, oral surgery patient: a review and a proposed nomogram. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Feb;58(2):198-202.

Mergenhagen KA, Olbrych PM, Mattappallil A, Krajewski MP, Ott MC. Effect of azithromycin on anticoagulation-related outcomes in geriatric patients receiving warfarin. *Clin Ther*. 2013 Apr;35(4):425-30.

Miller CS. A perspective on "The mythology of anticoagulation interruption for dental surgery". *J Am Dent Assoc*. 2018 Jan;149(1):3-6.

Misch, C. *Implantes dentais contemporâneos*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2008. 1120 p.

Molina FT & Júnio GZ. Anticoagulantes cumarínicos: ações, riscos e monitoramento da terapêutica. *SaBios – Revista de Saúde e Biologia*. 2014 Ago;9(2): 75-82.

Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K, Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(1): 51-7.

Mulligan R. Response to anticoagulant drug withdrawal. *J Am Dent Assoc*. 1987 Sep;115(3):435-8.

Oprea AD, Noto CJ, Halaszynski TM. Risk stratification, perioperative and periprocedural management of the patient receiving anticoagulant therapy. *J Clin Anesth*. 2016 Nov;34:586-99.

Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol*. 2011 Oct;155(2):137-49.

Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JV, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sié P. [Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013 Oct;32(10):691-700.

Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015;114:198-205.

Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS, Society BD. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007;203:389-93.

W. Pfeilschifter, S. Luger, R. Brunkhorst, E. Lindhoff-Last, and C. Foerch, "The gap between trial data and clinical practice—an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation," *Cerebrovascular Disease*, vol. 36, pp. 115–119, 2013.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100.

Pototski M, Amenábar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *J Oral Sci* 2007;49:253-8.

Ramström G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blombäck M, Alander U. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Nov;51(11):1211-6.

Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vílchez JA, Valdés M, Vicente V, Lip GY. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 10;62(23):2199-204.

Roser SM, Rosenbloom B. Continued anticoagulation in oral surgery procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975 Oct;40(4):448-57.

Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med*. 1990 Feb 15;322(7):428-32.

Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.

Scully C, Hobkirk J, Dios PD. Dental endosseous implants in the medically compromised patient. *J Oral Rehabil*. 2007 Aug;34(8):590-9.

Seabra LA, Da Silva Lopes L. Implicações de medicamentos utilizados em pacientes portadores de doenças sistêmicas atendidos na clínica de uma instituição de ensino superior. *Ciência & Vida*. 2010 Mai;6(1): 33-46.

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. *Front Pharmacol*. 2017 Feb 8;8:58.

Shira RB, Hall RJ, Guernsey LH. Minor oral surgery during prolonged anticoagulant therapy. *J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv*. 1962 Mar;20:93-9.

Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630-9.

Sivolella S, De Biagi M, Brunello G, Berengo M, Pengo V. Managing dentoalveolar surgical procedures in patients taking new oral anticoagulants. *Odontology*. 2015 Sep;103(3):258-63.

Spandorfer J. The management of anticoagulation before and after procedures. *Med Clin North Am*. 2001;85:1109–16.

Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012 Oct 11;120(15):2954-62.

Soares EC, Costa FW, Bezerra TP, Nogueira CB, de Barros Silva PG, Batista SH, Sousa FB, Sá Roriz Fonteles C. Postoperative hemostatic efficacy of gauze soaked in tranexamic acid, fibrin sponge, and dry gauze compression following dental extractions in anticoagulated patients with cardiovascular disease: a prospective, randomized study. *Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jun;19(2):209-16.

Tafur AJ, McBane R, Wysokinski WE, Litin S, Daniels P, Slusser J, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost* 2012;10:261-7.

Tan S, Zhou X, Li Z, Zhang W, Liu Z, Zhou H. [Diagnosis and treatment of warfarin resistance]. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013 Mar;38(3):313-7.

Tavares LC, Marcatto LR, Soares RAG, Krieger JE, Pereira AC, Santos PCJL. Association Between ABCB1 Polymorphism and Stable Warfarin Dose Requirements in Brazilian Patients. *Front Pharmacol.* 2018 May 23;9:542.

Ten Cate H, Henskens YM, Lancé MD. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Dec 13;13:457-467.

Todd DW, Roman A. Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Sep;59(9):1090-2; discussion 1092-3.

Todd DW. Anticoagulated patients and oral surgery. *Arch Intern Med.* 2003 May 26;163(10):1242.

Toscano NJ, Holtzclaw DJ, Moss HD, Shumaker N. Implant considerations in the anticoagulated patient. *Journal of Osseointegration.* 2010; 2(3): 84-91.

Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, Legnani C, Lippi G, Manotti C, Marcucci R, Moia M, Morelli B, Poli D, Steffan A, Testa S. Position Paper on laboratory testing for patients

on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSEA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus.* 2017 Sep 13:1-9.

Troulis MJ, Head TW, Leclerc JR. Dental extractions in patients on an oral anticoagulant: a survey of practices in North America. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998 Aug;56(8):914-7; discussion 917-8.

Vanassche T, Lauw MN, Connolly SJ, Eikelboom JW. Heparin bridging in peri-procedural management of new oral anticoagulant: a bridge too far? *Eur Heart J* 2014;35:1831-3.

van den Besselaar AM, Poller L, Tripodi A. Definition of the International Normalized Ratio (INR) and its consequences for the calibration procedure of thromboplastin preparations: a rebuttal. *J Thromb Haemost.* 2004 Aug;2(8):1490-1.

Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med.* 1998 Aug 10-24;158(15):1610-6.

Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc.* 2000 Jan;131(1):77-81.

Wahl MJ, Pinto A, Kilham J, Lalla RV. Dental surgery in anticoagulated patients--stop the interruption. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Feb;119(2):136-57.

Wahl MJ, Miller CS, Rhodus NL, Kämmerer P, Dinkova A, Lalla RV, Bajkin BV. Anticoagulants are dental friendly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Feb;125(2):103-106.

Weibert RT. Oral anticoagulant therapy in patients undergoing dental surgery. *Clin Pharm.* 1992 Oct;11(10):857-64.

Ziffer AM, Scopp IW, Beck J, Baum J, Berger AR. Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. *N Engl J Med.* 1957 Feb 21;256(8):351-3.

Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli G, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Jan;14(1):27-30.

Zoman HA, Jetaily SA, Robert AA, Baskaradoss JK, Al-Suwyed A, et al. Flapless dental implant surgery fo patients on oral anticoagulants – The “Warless Procedure”: a report of 2 cases. *Journal of Oral Implantology*. 2013; 39(s1): 264-70.

* De acordo com o Manual de Normatização para Trabalhos de Conclusão de Curso da Faculdade Sete Lagoas/CEOPA, baseado nas normas da ABNT e abreviaturas dos títulos de periódicos de conformidade com o *Index Medicus*.