



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**COMPARAÇÃO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS
("CLÁSSICOS" *VERSUS* NOVOS) E SUAS IMPLICAÇÕES
MÉDICO-DENTÁRIAS**

Trabalho submetido por
Amélie Mota
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**COMPARAÇÃO DOS ANTICOAGULANTES ORAIS
("CLÁSSICOS" VERSUS NOVOS) E SUAS IMPLICAÇÕES
MÉDICO-DENTÁRIAS**

Trabalho submetido por
Amélie Mota
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Isabel Margarida Costa

Junho de 2019

Agradecimentos

Queria agradecer a minha orientadora de tese, a Prof.^a Doutora Isabel Margarida Costa que sempre demonstrou uma grande disponibilidade para esclarecer todas as minhas dúvidas durante a redação da minha tese.

Queria também agradecer os meus pais que estiveram sempre disponíveis para mim, mesmo nos momentos difíceis da vida. Eles sempre me encorajaram a ultrapassar os meus limites e sem eles eu não teria tido a coragem para continuar meus estudos, o meu sonho para ser médico dentista. Muito obrigada para tudo o que fizeram por mim. Esta tese é também a tese deles, porque estiveram sempre envolvidos no meu caminho durante todos os anos do meu curso.

Queria também agradecer a todas as pessoas que encontrei aqui em Portugal, que tornaram-se para mim verdadeiros amigos. Nunca vou esquecer os amigos que encontrei durante este curso.

Resumo

Os médicos dentistas deparam-se frequentemente com pacientes medicados com anticoagulantes orais: com antivitaminicos K ou com novos anticoagulantes orais. Estes profissionais de saúde são confrontados com um duplo risco nestes pacientes: por um lado, o risco hemorrágico no caso de manterem a medicação durante procedimentos dentários invasivos, ou, por outro lado, um possível risco trombótico, caso a terapêutica seja suspensa. Durante vários anos, o fármaco mais usado nos pacientes hipocoagulados era a varfarina, que necessita de uma monitorização regular e apresenta numerosas interações medicamentosas e alimentares. Face a estas desvantagens, foram desenvolvidos novos anticoagulantes orais: apixabano, rivaroxabano, epixabano e dabigatrano, que apresentam uma eficácia semelhante e uma segurança superior em comparação as antagonistas da vitamina K.

Esta dissertação fornece uma abordagem farmacológica dos diversos anticoagulantes orais, clássicos e novos, bem como os testes laboratoriais para a sua monitorização e a avaliação do risco hemorrágico. Estes conhecimentos são essenciais para o médico dentista lidar com as diferentes situações clínicas destes pacientes hipocoagulados e saber interpretar os testes laboratoriais para decidir se o tratamento médico-dentário é ou não recomendado.

Palavras-chave: antivitaminicos K; novos anticoagulantes orais; prática odontológica; varfarina

Abstract

Dental practitioners often encounter patients receiving oral anticoagulants: with K-antivitamins or with new oral anticoagulants. These health professionals are faced with a double risk in these patients: on the one hand, the hemorrhagic risk in case of maintaining the medication during invasive dental procedures, or, on the other hand, a possible thrombotic risk, if the therapy is suspended. For several years, the most commonly used drug in patients with hypocoagulopathy was warfarin, which requires regular monitoring and numerous drug and food interactions. In view of these disadvantages, new oral anticoagulants have been developed: apixaban, rivaroxaban, epixaban and dabigatran, which have similar efficacy and safety compared to vitamin K antagonists.

This dissertation provides a pharmacological approach to the various oral, classical and novel anticoagulants as well as laboratory tests for monitoring and evaluating hemorrhagic risk. This knowledge is essential for the dentist to deal with the different clinical situations of these hypocoagulated patients and to know how to interpret the laboratory tests to decide if dental treatment is recommended or not.

Key-words: *anti-vitamin K; new oral anticoagulants; dental practice; warfarin*

Résumé

Les chirurgiens-dentistes rencontrent souvent des patients sous anticoagulants oraux: avec les antagonistes de la vitamine K ou avec les nouveaux anticoagulants oraux. Ces professionnels de santé sont confrontés à un double risque chez ces patients: d'une part, le risque hémorragique en cas de maintien du médicament lors d'interventions dentaires invasives, ou, d'autre part, un risque thrombotique éventuel, si le traitement est suspendu. Pendant plusieurs années, le médicament le plus couramment utilisé chez les patients hypocoagulés était la warfarine, qui nécessitait une surveillance régulière et présentait de nombreuses interactions médicamenteuses. Compte tenu de ces inconvénients, de nouveaux anticoagulants oraux ont été développés: apixaban, rivaroxaban, épixaban et le dabigatran qui ont une efficacité et une sécurité similaires à celles des antagonistes de la vitamine K.

Cette thèse propose une approche pharmacologique des différents anticoagulants oraux, sur les classiques et les nouveaux, ainsi que sur les tests en laboratoire pour la surveillance et l'évaluation du risque hémorragique. Ces connaissances sont essentielles pour permettre au dentiste de gérer les différentes situations cliniques de ces patients hypocoagulés et de savoir interpréter les tests en laboratoire pour décider si un traitement dentaire est conseillé ou non.

Mots-clés: antagonistes de la vitamine K; nouveaux anticoagulants oraux; pratique dentaire; warfarine

Índice Geral

RESUMO	1
ABSTRACT	2
RÉSUMÉ	3
ÍNDICE GERAL	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
INTRODUÇÃO	11
DESENVOLVIMENTO	13
I REVISÃO SOBRE A HEMOSTASE E A COAGULAÇÃO	13
I.1 HEMOSTASE	13
I.2 COAGULAÇÃO	14
I.2.1 A cascata de coagulação	14
I.2.2 A cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares	17
I.2.3 Controle da coagulação	20
I.3 FIBRINÓLISE OU HEMOSTASE TERCIÁRIA	20
I.4 TESTES LABORATORIAIS DA HEMOSTASE	21
I.4.1 Tempo de hemorragia (TS).....	22
I.4.2 Tempo de coagulação (TC)	22
I.4.3 Tempo de protrombina ativada (TP)	23
I.4.4 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)	23
I.4.5 Índice de normalização internacional (INR)	23
I.4.6 Tempo de coagulação da ecarina (ECT).....	23
I.4.7 Tempo anti- Xa calibrado	24
II OS ANTICOAGULANTES ORAIS CLÁSSICOS	25
II.1 GENERALIDADES SOBRE A VARFARINA E O ACENOCUMAROL	25
II.2 MECANISMO DE AÇÃO	25
II.3 FARMACOCINÉTICA	26
II.4 MONITORIZAÇÃO	28

II.5	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ALIMENTARES	29
II.5.1	Interações medicamentosas	29
II.5.2	Interações alimentares	31
II.6	EFEITOS ADVERSOS E ANTÍDOTOS.....	32
III	OS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS.....	35
III.1	INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA: DABIGATRANO	35
III.1.1	Mecanismo de ação	35
III.1.2	Farmacocinética.....	36
III.1.3	Monitorização.....	37
III.1.4	Interações medicamentosas e alimentares	37
III.1.5	Efeitos adversos e antídotos	38
III.2	INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa: RIVAROXABANO, APIXABANO, EDOXABANO	39
III.2.1	Mecanismo de ação	39
III.2.2	Farmacocinética.....	40
III.2.3	Monitorização.....	41
III.2.4	Interações medicamentosas e alimentares	41
III.2.5	Efeitos adversos e antídotos	42
IV	IMPLICAÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA EM MEDICINA DENTÁRIA	45
IV.1	AVALIAÇÃO DO RISCO HEMORÁGICO SEGUNDO O TRATAMENTO.....	45
IV.2	MEDIDAS PRÉ-OPERATORIAS: SUSPENDER OU NÃO A MEDICAÇÃO ANTICOAGULANTE	46
IV.2.1	Antivitamínicos K	46
IV.2.2	Novos anticoagulantes orais	47
IV.3	MEDIDAS DURANTE O TRATAMENTO	47
IV.3.1	Anestesia.....	47
IV.3.2	Precauções durante o tratamento	48
IV.3.3	Hemostase local e agentes hemostáticos	49
IV.4	MEDIDAS PÓS-OPERATÓRIAS.....	53
V	TABELA DE COMPARAÇÃO: ANTIVITAMÍNICOS K VERSUS NACO ...	55
	CONCLUSÃO.....	57
	BIBLIOGRAFIA	59

Índice de figuras

Figura 1: A via extrínseca da cascata de coagulação	15
Figura 2: A via intrínseca da cascata de coagulação	16
Figura 3: Via comum da cascata da coagulação.....	17
Figura 4: Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares	18
Figura 5: Controle da coagulação.....	20
Figura 6: Fibrinólise	21
Figura 7: Ciclo da vitamine K e mecanismo de ação da varfarina.....	26
Figura 8: Metabolização dos isómeros de varfarina por diferentes CYPs	27
Figura 9: Mecanismo de ação do dabigatrano.....	36
Figura 10: Mecanismo de ação dos inibidores do fator Xa	39
Figura 11: Goteira termoformada em silicone transparente.....	49
Figura 12: Aplicação de celulose oxidada regenerada Surgicel® em alvéolos dentários	50
Figura 13: Exemplo duma embalagem de cola de fibrina.....	51
Figura 14: a) Sangramento pós-operatório; b) Depois da aplicação de TXA	52

Índice de tabelas

Tabela 1: Fatores de coagulação envolvidos na coagulação	14
Tabela 2: Valores de referência do coagulograma para um individuo	22
Tabela 3: Valores do INR recomendados segundo a doença	29
Tabela 4: Interações medicamentosas com a varfarina	30
Tabela 5: Exemplos de interações alimentares com a varfarina	31
Tabela 6: Exemplos de alimentos ricos em vitamina K	32
Tabela 7: Efeitos indesejáveis da varfarina	32
Tabela 8: Monitorização do dabigatrano	37
Tabela 9: Monitorização dos inibidores do fator Xa	41
Tabela 10: Efeito das interações medicamentosas sobre os níveis plasmáticos dos novos anticoagulantes orais.....	42
Tabela 11: Classificação dos tratamentos dentários segundo o risco hemorrágico.....	45
Tabela 12: Valores recomendados de INR para procedimentos cirúrgicos.....	46

Lista de abreviaturas

α 2 -AP: α 2 antiplasmina

AINE: anti-inflamatórios não-esteroides

AVC: acidente vascular cerebral

CAPM: cininogénio de alto peso molecular

EACA: ácido épsilon aminocaproico (*epsilon aminocaproic acid*)

ECT: tempo de coagulação da ecarina (*ecarin clotting time*)

FDA: *Food and Drug Administration*

FPP: plasma fresco congelado (*fresh frozen plasma*)

FvW: fator de von Willebrand

gpP: glicoproteína-P

GRF: gelatina, resorcina, formaldeído

INR: índice de normalização internacional

NACO: novos anticoagulantes orais

PAI-1: inibidor de plasminogénio 1

PAI-2: inibidor de plasminogénio 2

PCC: concentrado de complexo de protrombina (*prothrombin complex concentrate*)

PDF: produtos de degradação da fibrina

PK: pré-caliceína

TAFI: inibidores da fibrinólise ativados por trombina (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*)

TC: tempo de coagulação

TFPI: inibidor do fator tecidual (*tissue factor pathway inhibitor*)

TP: tempo de protrombina ativada

t-PA: ativador tecidual de plasminogénio (*tissue-type plasminogen activator*)

TS: tempo de sangramento/ tempo de hemorragia

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

TXA: ácido tranexâmico (*tranexamic acid*)

u-PA: ativador de plasminogénio tipo uroquinase (*urokinase-type plasminogen activator*)

VKOR: epoxiredutase da vitamina K

Introdução

Os anticoagulantes orais são fármacos que vão atuar ao nível da coagulação sanguínea para prevenir a formação de trombos sanguíneos (Wadhera, Russell, & Piazza, 2014). A varfarina, um antivitamínico K, foi o primeiro anticoagulante oral disponível no mercado, mais tarde sendo introduzido o acenocumarol. Utilizada durante muitas décadas, a varfarina apresenta diversas limitações ao nível das suas características farmacocinéticas: possui elevada variabilidade intraindividual com uma variação da resposta de acordo com a dieta, bem como variabilidade interindividual devido a variações genéticas, interações com a dieta e medicamentos, que tem como consequência uma variação do seu efeito anticoagulante e necessita de uma monitorização obrigatória e regular (Wadhera et al., 2014).

Os novos anticoagulantes orais (NACO), nomeadamente o apixabano, rivaroxabano, edoxabano e dabigatrano, apareceram no mercado como uma eficaz alternativa aos anticoagulantes orais clássicos. Apresentam, segundo alguns autores, um *ratio* segurança-risco superior aos antivitamínicos K (Figueiredo et al., 2018). O número de receitas com estas novas moléculas está cada vez mais a aumentar, e tem atualmente um lugar muito importante no mercado. Em 2016, 58,4% das embalagens de anticoagulantes orais vendidos em Portugal foram novos anticoagulantes orais (Caldeira, Ferreira, & Pinto, 2017).

A utilização dos anticoagulantes orais tem consequências diretas em várias especialidades de medicina dentária e particularmente em cirurgia oral. O principal desafio do médico dentista nestes pacientes medicados com estes fármacos é avaliar o risco hemorrágico associado aos procedimentos médico-dentários (Clemm et al., 2015).

Desenvolvimento

I REVISÃO SOBRE A HEMOSTASE E A COAGULAÇÃO

I.1 HEMOSTASE

Podemos definir hemostase como “o processo fisiológico cujo principal objetivo é a manutenção da integridade vascular e da fluidez do sangue após uma lesão vascular permitindo o equilíbrio do sistema circulatório” (Rodrigues, Castilho-Fernandes, Covas, & Fontes, 2012). Nesse processo fisiológico, estão implicados vários elementos como os vasos sanguíneos, as plaquetas, os fatores de coagulação e o sistema fibrinolítico. Podem considerar-se três fases na hemostase: a hemostase primária, a hemostase secundária e também a hemostase terciária mais comumente chamada fibrinólise (Rodrigues et al., 2012).

A hemostase primária corresponde à primeira etapa considerada como a etapa do controlo com urgência da hemorragia. Vai formar-se um trombo de plaquetas em cerca de 3 a 5 minutos. Este trombo foi originado numa situação de urgência e depois tem de ser estabilizado com a ajuda de uma rede proteica de fibrina durante a hemostase secundária. Varias etapas estão nesta hemostase primária: a vasoconstrição do endotélio vascular, a adesão das plaquetas, a ativação e a secreção das plaquetas e também a agregação das plaquetas para formar esse trombo (Revel & Doghmi, 2004).

A hemostase secundária, correspondente a coagulação vai permitir que o trombo da hemostase primária, que é frágil e temporário, fica consolidado com a criação de uma rede proteica para atingir a hemostase permanente (Revel & Doghmi, 2004). Durante esta fase, vai ocorrer “a ativação de uma série de reações enzimáticas envolvendo as proteínas pró coagulantes presentes no plasma que levam à formação do coágulo sanguíneo” (Rodrigues et al., 2012).

A hemostase terciária, também chamada fibrinólise, corresponde à degradação da fibrina para controlar o tamanho do trombo formado. Esta degradação da fibrina é feita pela plasmina (Franco, 2001).

I.2 COAGULAÇÃO

I.2.1 A cascata de coagulação

Em 1964, foi proposto esse modelo de explicação da coagulação por Macfarlane, Davie e Ratnoff. A coagulação vai permitir a formação do coágulo de fibrina através de várias interações com os fatores de coagulação (Franco, 2001).

Esta cascata de coagulação vai permitir descrever cada fator de coagulação como proenzima que pode ser convertido em enzima ativada através de várias reações proteolíticas sequenciais (Rodrigues et al., 2012). Podemos definir os fatores de coagulação como proteínas plasmáticas que vão ter uma atividade essencial durante a coagulação e podem-se distinguir 3 grupos de proteínas (Tabela 1): as proteínas com uma atividade enzimática, as proteínas que são cofatores, e as proteínas que servem de substratos (Revel & Doghmi, 2004).

Tabela 1: Fatores de coagulação (adaptado de Rodrigues et al., 2012)

Nome Tradicional	Nomenclatura preferida
Fibrinogénio	Fator I
Protrombina	Fator II
Fator tecidual	Fator III
Cálcio	Fator IV
Proacelerina	Fator V
Proconvertina	Fator VII
Fator anti-hemofílico	Fator VIII
Fator de Christmas	Fator IX
Fator Stuart-Prower	Fator X
Antecedente de tromboplastina plasmática	Fator XI
Fator de Hageman	Fator XII
Fator estabilizador de fibrina	Fator XIII
Fator de Fletcher	Precalicroína
Fator de Fitzgerald	Cinínogénio de alto peso molecular

É importante de assinalar que a vitamina K é essencial na aquisição das propriedades funcionais dos fatores II, VII, IX, X que são chamados fatores vitamina K dependentes. O papel da vitamina K vai ser a carboxilação da parte N terminal da cadeia polipeptídica dos fatores para permitir a fixação dos iões cálcio que tem um papel importante durante a coagulação (Revel & Doghmi, 2004).

A cascata de coagulação está composta por a via extrínseca e a via intrínseca e depois essas duas vias convergem numa via comum. A via extrínseca que se inicia

quando há uma lesão numa parede vascular (Guyton & Hall, 2011). Pode ser dividida em várias etapas (Figura 1):

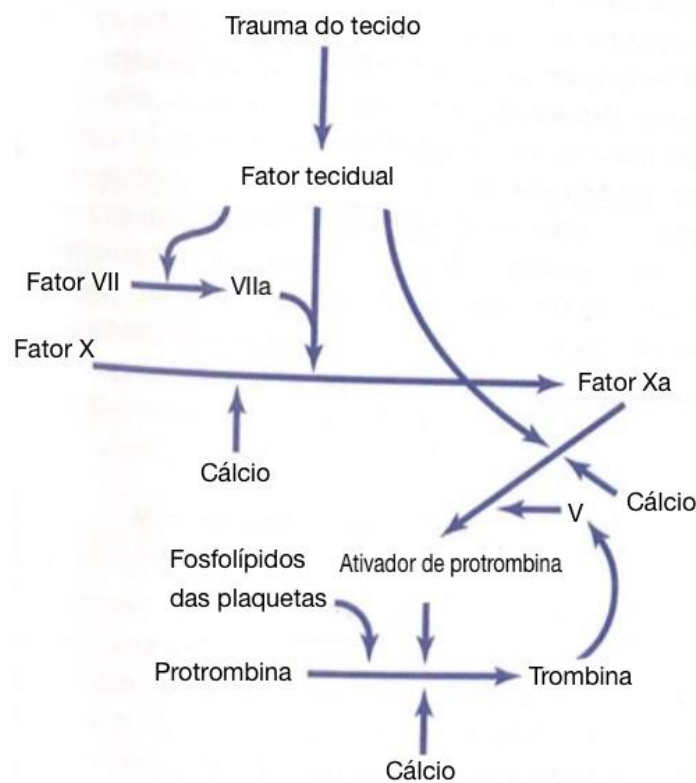


Figura 1: A via extrínseca da cascata de coagulação (adaptado de Guyton & Hall, 2011)

1. Libertação do fator tecidual (fator III), que é externo ao sangue. Permite a ativação do fator VII em VIIa (ativado) (Guyton & Hall, 2011; Rodrigues et al., 2012);
2. Ativação do fator X em Xa com a presença do fator VIIa plasmático e do seu cofator, do fator tecidual e dos íons de cálcio (Franco, 2001; Guyton & Hall, 2011);
3. Formação do complexo ativador de protrombina através da ação do fator Xa, fator V e a presença dos íons de cálcio e dos fosfolípidos das plaquetas (Guyton & Hall, 2011).

A via intrínseca é iniciada com elementos que estão presentes no sangue. Esta via começa com um trauma ou com exposição de sangue com o colagénio numa parede vascular e é composta por várias fases (Franco, 2001; Guyton & Hall, 2011) (Figura 2):

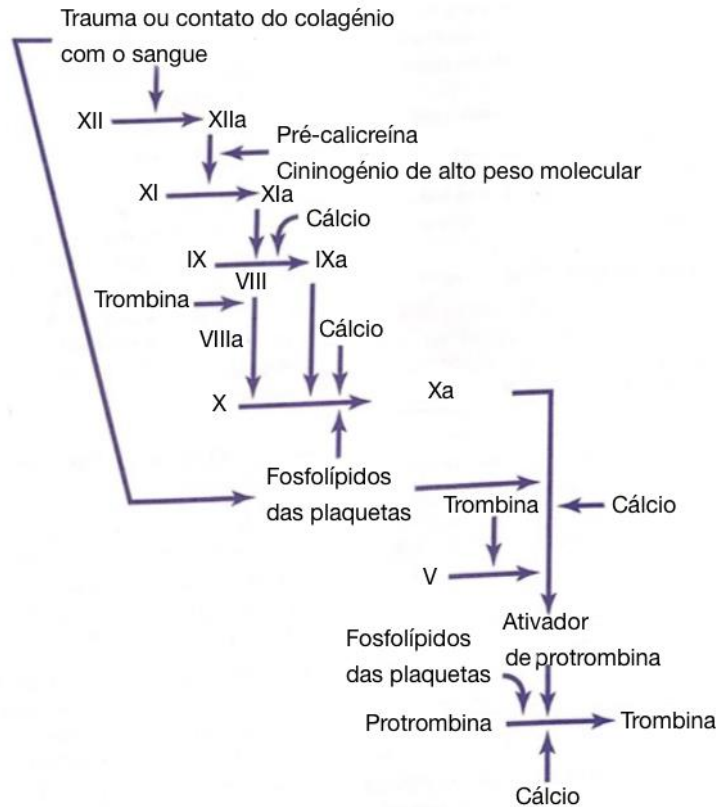


Figura 2: A via intrínseca da cascata de coagulação (adaptado de Guyton & Hall, 2011)

1. O trauma ou o contato do colagénio com o sangue vai permitir a ativação do fator XII em XIIa e também a libertação dos fosfolípidos das plaquetas que contêm uma lipoproteína também chamada fator plaquetário 3;
2. Ativação do fator XI em XIa. Esta ativação é possível com a combinação da ação enzimática entre o fator XIIa, a PK e o CAPM;
3. Ativação do fator IX em IXa com a ajuda do fator XIa que tem uma ação enzimática e também em presença de cálcio;
4. Ativação do fator X em Xa é permitida com a presença do fator IXa, do cálcio, do fator VIIIa, fosfolípidos das plaquetas e do fator plaquetário 3;
5. Formação do ativador de protrombina. Isto é possível com a presença do fator Xa o fator V. Esta etapa corresponde a uma etapa da via extrínseca e depois chegamos a via comum, onde as duas vias se cruzam.

A via comum corresponde a última etapa da coagulação, com a junção da via intrínseca e extrínseca (Figura 3). É durante esta fase que vai haver a conversão da protrombina em trombina (Guyton & Hall, 2011):

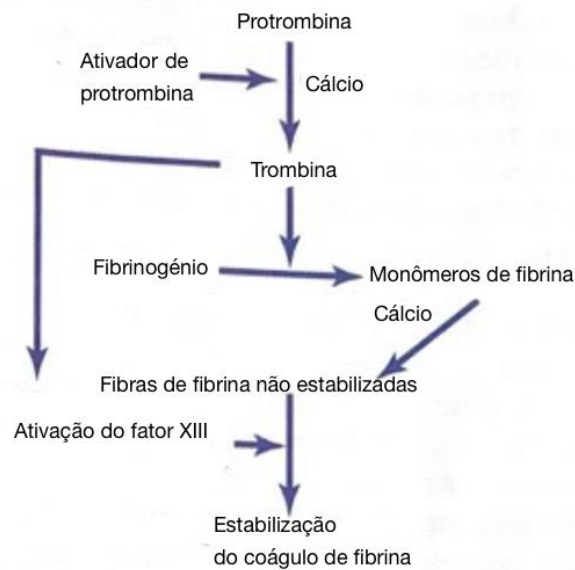


Figura 3: Via comum da cascata da coagulação (adaptado de Guyton & Hall, 2011)

1. A presença do ativador de protrombina, com os fosfolípidos e íons de cálcio, vai permitir a clivagem da protrombina (fator II) em trombina. A trombina é considerada como a proteína chave da coagulação que vai permitir a criação do coágulo de fibrina. A trombina vai assegurar a amplificação da cascata de coagulação porque vai ativar os fatores V e VIII que vai permitir a aumentação da produção da trombina. Esse fenômeno é chamado retro ativação. (Revel & Doghmi, 2004).
2. Depois a trombina vai permitir a transformação do fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel através da hidrolise de cadeias polipeptídicas e vai ativar o fator XIII. O fator XIIIa vai estabilizar as ligações em ligações covalentes das moléculas de fibrina incorporados no tampão de plaqueta. Isto vai criar uma rede de fibrina que vai estabilizar o coágulo e formar um tampão hemostático secundário definitivo (Palta,Saroya, & Palta, 2014; Revel & Doghmi, 2004).

I.2.2 A cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares

Durante vários anos, foi usado o modelo da cascata de coagulação, mas essa não permitia de perceber a fisiologia da coagulação *in vivo*. O modelo da “cascata” não vai poder explicar porquê a via extrínseca não compensa a via intrínseca como no caso da

hemofilia A com a falta de fator VIII ou da hemofilia B com a falta de fator IX (Ferreira, Sousa, Dusse, & Carvalho, 2010).

Este novo esquema sobre a coagulação contém 4 fases (Figura 4): a iniciação, a ampliação, a propagação e a estabilização (Palta et al., 2014).

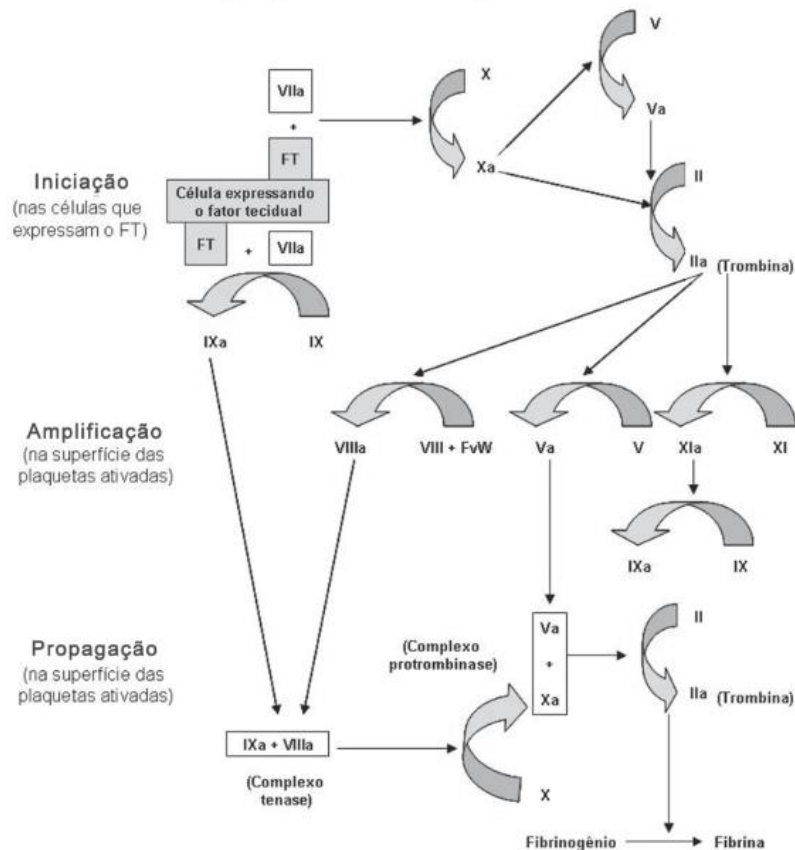


Figura 4: Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares (Ferreira et al., 2010)

A primeira fase corresponde à fase de iniciação que ocorre nas células que expressam o fator tecidual em superfície como por exemplo as células endoteliais, os monócitos, os fibroblastos (Rodrigues et al., 2012). Esse fator tecidual vai ser exposto aos fatores do sangue ao nível da lesão. Vai haver a formação dum complexo formado pelo fator tecidual e o fator VIIa, que é derivado do plasma, e esse complexo vai permitir a coagulação de iniciar-se ativando o fator X e o fator IX (Ferreira et al., 2010). Esse complexo é expresso só em pequenas quantidades. A ativação do fator IX vai servir de ligação entre a via intrínseca e extrínseca do modelo clássico (Palta, Saroa, & Palta, 2014). Depois, o fator Xa vai ativar o fator V e vão permitir a formação do

complexo ativador de protrombina, também chamado protrombinase, e a ativação do fator II. Em pacientes saudáveis a iniciação da coagulação é feita fora do espaço vascular (Ferreira et al., 2010).

A segunda fase corresponde a fase de amplificação que ocorre na superfície das plaquetas. Primeiro a trombina vai permitir a ativação do fator VIIIa. O fator VIII, antes de estar ativado, está associado ao fator de von Willebrand e, devido ao grande tamanho das plaquetas, só podem passar no compartimento extravascular quando há uma lesão do vaso sanguíneo. Quando há uma lesão, as plaquetas podem sair do vaso sanguíneo e ligar-se aos elementos da matriz extracelular, como por exemplo o colagénio, para poder formar o tampão plaquetário correspondente à hemostase primária (Ferreira et al., 2010). Durante essa etapa, a trombina vai também permitir a ativação do fator V e o fator XI, e depois a dissociação do complexo fator VIII e do fator FvW para ativar o fator VIIIa e permitir ao fator FvW de participar a adesão e a agregação plaquetário ao nível da lesão (Rodrigues et al., 2012).

A fase de propagação corresponde ao recrutamento dum grande número de plaquetas em direção do sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase nas plaquetas ativadas durante a fase de amplificação (Ferreira et al., 2010). O complexo tenase é constituído por o fator IX ativado durante a fase de iniciação e do fator VIII ativado durante a fase de amplificação. Esse complexo vai permitir a ativação do factor X e esse fator vai poder associar-se ao seu cofator Va para formar o complexo protrombinase. Consequentemente, o complexo protrombinase vai formar grandes quantidades de trombina. Essa trombina, depois, vai ter um papel na clivagem do fibrinogénio em fibrina e por fim formar o coagulo estável (Rodrigues et al., 2012).

A fase de estabilização corresponde a ativação do fator XIII que vai permitir a estabilização da rede de fibrina com ligações covalentes e formar um tampão hemostático secundário definitivo (Palta et al., 2014).

I.2.3 Controle da coagulação

O objetivo dos inibidores de coagulação vai ser de controlar a coagulação em níveis fisiológicos. Várias proteínas estão implicadas neste processo de controle como por exemplo o complexo proteína C/ proteína S, a antitrombina e o inibidor do fator tecidual (Figura 5) (Espitia-Huerter’o, 2015).

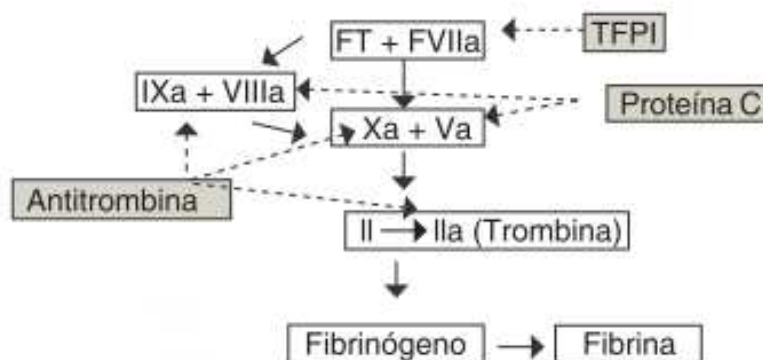


Figura 5: Controle da coagulação (adaptado de Espitia-Huerter’o, 2015)

Primeiro, a proteína C é uma glicoproteína que está dependente da vitamina K. Esta proteína C vai ser ativada através da trombina e vai permitir ao complexo proteína C, com o seu cofator a proteína S, a inativação da cascata de coagulação clivando os fatores V e VIII. A proteína S também permite a inibição do fator X. Este complexo vai também ter um papel na promoção da fibrinólise (Annichino-Bizzacchi & de Paula, 2018; Espitia-Huerter’o, 2015)

As proteínas que tem um papel mais importante na anticoagulação são a antitrombina e o TFPI. O TFPI esta presente nas plaquetas e no endotélio e vai permitir a inibição do fator X e também tem uma interação com o complexo fator tecidual/fator VIIa/fator Xa. A antitrombina vai prevenir a coagulação e a trombose porque vai agir nos três fatores de coagulação mais importantes: IX, X e a trombina (Annichino-Bizzacchi & de Paula, 2018; Espitia-Huerter’o, 2015).

I.3 FIBRINÓLISE OU HEMOSTASE TERCIÁRIA

A fibrinólise é o último mecanismo na hemostase que vai limitar a formação do coágulo sanguíneo porque é necessário restabelecer o fluxo sanguíneo na zona da lesão. Este sistema está composto por várias enzimas, que vão permitir de clivar a fibrina em

vários fragmentos. Este mecanismo é a chave no controle do balanço hemostática (Norris, 2003).

A enzima central neste processo chama-se a plasmina, que circula no sangue numa forma de precursor inativa chamada plasminogénio. O plasminogénio tem uma grande afinidade pela fibrina. Este processo vai permitir formar fragmentos de fibrinas chamados produtos de degradação da fibrina (Revel & Doghmi, 2004).

A fibrinólise é controlada por duas sistemas: um de ativação e o outro de inibição da atividade da plasmina (Figura 6).

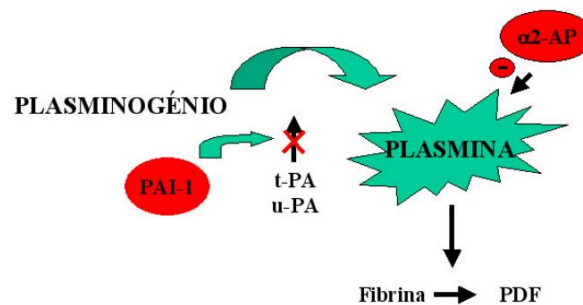


Figura 6: Fibrinólise (Franco, 2001)

Os ativadores são o ativador tecidual de plasminogénio e o ativador de plasminogénio tipo uroquinase, que são produzidos pelas células endoteliais principalmente após a ativação da coagulação. Estes vão permitir a conversão do plasminogénio em plasmina (Rodrigues et al., 2012).

A via de inibição é mediada pela α_2 antiplasmina, inibidora da atividade da plasmina e o inibidor de plasminogénio 1 e inibidor de plasminogénio 2 que vão inibir os ativadores do plasminogénio. Foi também encontrado um novo componente neste sistema chamado TAFI que é um inibidor da fibrinólise, que vai servir de ponto de conexão entre a coagulação e a fibrinólise. (Franco, 2001; Rodrigues et al., 2012).

I.4 TESTES LABORATORIAIS DA HEMOSTASE

O coagulograma tem uma grande importância em qualquer tipo de cirurgia de médio à grande porte (Tabela 2). Este vai permitir detetar as alterações durante as várias etapas da hemostase. A possibilidade duma hemorragia prolongada numa intervenção pode ser considerada como uma contra-indicação a esta intervenção. Com esses diferentes testes laboratoriais vamos poder avaliar a quantidade e a qualidade das

plaquetas, e particularmente o poder de coagulação do paciente. A compreensão e a interpretação dos exames laboratoriais permite ao médico dentista prevenir eventuais complicações perioperatórias (Amaral et al., 2014).

Tabela 2: Valores de referência do coagulograma para um individuo normal (Amaral et al., 2014)

Exames	Valores
TS – tempo de sangramento	3 a 7 minutos
TC – tempo de coagulação	3 a 9 minutos.
TP – Tempo de protrombina ativada	11 a 15 segundos
TTPa – Tempo de protrombina parcialmente ativada	25 a 40 segundos
INR – Índice de normalização internacional	INR normal – 0,9 A 1,0 INR menor que 2,0 – Baixo risco INR entre 2,0 e 3,0 – Médio risco INR maior 3,0 - Alto risco

I.4.1 Tempo de hemorragia (TS)

O tempo de hemorragia, também chamado tempo de sangramento vai permitir informar se há o número de plaquetas suficientes no sangue e também se a função dessas plaquetas esta correta depois de ter feito uma incisão padronizada. Esse exame vai medir o tempo que leve para formar um tampão hemostático temporário depois de haver uma lesão. O TS mantém-se normal quando o número de plaquetas está superior a $100\ 000/\text{mm}^3$ (Amaral et al., 2014; Guyton & Hall, 2011).

I.4.2 Tempo de coagulação (TC)

O TC não é um teste com muita sensibilidade e com uma reprodutibilidade variável porque vários métodos podem ser usados para fazer este teste. Este teste esta normalmente substituído pelo teste do tempo de tromboplastina ativada que vai obter resultados mais fiáveis (Amaral et al., 2014).

I.4.3 Tempo de protrombina ativada (TP)

O tempo de protrombina ativada, que foi desenvolvido por Armand Quick em 1935, corresponde ao tempo de coagulação do plasma descalcificado e sem plaqueta em presença de tromboplastina e de cálcio. Este TP permite analisar o fator VII, que é um fator da via extrínseca e também fatores da via comum, como o fator V e II e o fibrinogénio. Os resultados podem ser expressos em segundos ou em percentagem, sendo a percentagem normal de 70-100% (Revel & Doghmi, 2004; Tripodi, 2009).

I.4.4 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Em contraste com o tempo de protrombina ativada, o TTPa vai permitir analisar a via intrínseca, a função e a integridade da via comum. Este teste vai analisar os fatores II, V, VIII, IX, X, XI, XII (Mani, 2014; Revel & Doghmi, 2004).

I.4.5 Índice de normalização internacional (INR)

$$INR = \left(\frac{TP \text{ do paciente}}{TP \text{ do pool de plasmas de pacientes saudáveis}} \right)^{ISI}$$

ISI: índice de sensibilidade internacional correspondente a um fator de correção

O índice de normalização internacional foi desenvolvido nos anos 80 e permite que tempo de protrombina ativada seja padronizado mundialmente. Os anticoagulantes antivitamínicos K, como por exemplo a varfarina, vão poder ser avaliados através desse índice. Antes de realizar qualquer cirurgia, primeiro deve se realizar o INR para ter a segurança de não ter um risco hemorrágico grave. Um paciente que não tome nenhum anticoagulante tem um INR a volta de 0,9-1 (Amaral et al., 2014; Guyton & Hall, 2011).

I.4.6 Tempo de coagulação da ecarina (ECT)

O ECT vai atuar na formação da trombina (fator II ativado). A coagulação vai iniciar-se com a ajuda da ecarina que é um veneno de cobra que vai atuar na protrombina para formar trombina. Este teste é usado na monitorização do dabigatrano

mas não no rivaroxabano porque esse fármaco tem como mecanismo de ação a inibição do fator Xa, então este teste não tem efeito neste fármaco (Conway, Hwang, Ponte, & Gums, 2017).

I.4.7 Tempo anti- Xa calibrado

Para fazer este teste, o fator X ativado é adicionado ao plasma que vai ser marcado com o cromóforo. Quando o cromóforo está clivado, o teste vai mudar de cor e gradiente de cor vai ser proporcional a concentração de fator Xa no teste. Este teste calibrado pode ser usado na monitorização de vários novos anticoagulantes orais como o rivaroxabano, apixabano e o edoxabano (Conway et al., 2017; Mani, 2014).

II OS ANTICOAGULANTES ORAIS CLÁSSICOS

II.1 GENERALIDADES SOBRE A VARFARINA E O ACENOCUMAROL

Os antivitaminicos K, a varfarina e o acenocumarol, foram considerados durante vários anos como os pilares na anticoagulação oral em várias situações clínicas. Estes dois fármacos são derivados cumarínicos, possuem o mesmo mecanismo de ação e são ambos misturas racémicas (Marques da Silva, 2012).

As indicações destes fármacos são diversas, como por exemplo prevenção do tromboembolismo venoso, prevenção da embolia sistémica em pacientes com próteses valvulares cardíacas ou fibrilação auricular e prevenção do enfarte do miocárdio. Também podem ser usados na ocorrência dum AVC (Lima, 2008).

II.2 MECANISMO DE AÇÃO

A vitamina K na sua forma reduzida é um cofator essencial para a reação de transcarboxilação dos fatores II, VII, IX e X, a proteína C e a proteína S. Esta carboxilação vai permitir a estas proteínas uma alteração conformacional que as torna ativas e capazes de se ligar aos locais de lesão no vaso sanguíneo. Quando a vitamina K entra nesta reação, fica na forma oxidada, necessitando de ser novamente reduzida através de enzimas redutases, para poder voltar novamente na reação. O mecanismo de ação dos antivitaminicos vai inibir a regeneração cíclica da vitamina K (Figura 7).

Um dos problemas com estes fármacos que interferem com a vitamina K são as interações com a dieta, uma vez que a alimentação pode também ser rica em vitamina K. Quando a fonte de vitamina K exógena está elevada, esta pode atenuar o efeito da varfarina, permitindo a carboxilação dos fatores dependentes da vitamina K. (Lima, 2008; Marques, 2012).

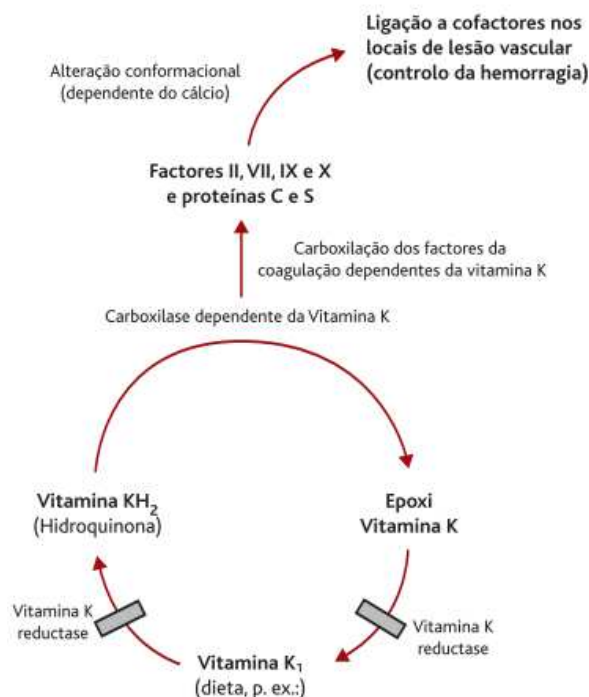


Figura 7: Ciclo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina (Lima, 2008)

O efeito anticoagulante da varfarina vai depender da depuração dos fatores de coagulação vitamina K dependentes já ativados e presentes no plasma. O efeito anticoagulante máximo vai obter-se só ao fim de cerca de 12 dias porque vai depender da semi-vida de cada proteína alvo neste processo. As primeiras proteínas a ser afetadas são as proteínas S e C porque tem uma semi-vida muito curta; depois vai ser o fator VII com uma semi-vida de 6 horas; depois os fatores IX e X e finalmente o fator II (protrombina) que tem uma semi-vida de 60 a 72 horas. Isto implica que durante os 4 primeiros dias de toma de varfarina, é comum haver prescrição simultânea de heparina, fármaco anticoagulante de uso parentérico, para obter um efeito anticoagulante imediato (Lima, 2008; Marques, 2012).

II.3 FARMACOCINÉTICA

Após administração oral, a varfarina é rapidamente absorvida no estômago e intestino delgado e atinge uma concentração plasmática máxima em 60 minutos. A varfarina liga-se muito às proteínas plasmáticas, mais especificamente à albumina, e tem uma semi-vida plasmática muito longa de 36-42 horas. Devido a esta elevada afinidade pela albumina plasmática, a varfarina sofre muitas interações com outros

fármacos por deslocação da albumina. Nos pacientes hipocoagulados estáveis, a percentagem livre de S-varfarina é de 0,29-0,82% e a R-varfarina é de 0,26-0,96%. Esta percentagem livre da varfarina é a fração de fármaco farmacologicamente ativa, ou seja, capaz de atingir o alvo terapêutico e ter efeito farmacológico. No fígado, os isómeros da varfarina vão ser metabolizados pelos citocromos P450 (Figura 8), podendo ocorrer diversas interações farmacológicas com outros fármacos que sejam indutores ou inibidores enzimáticos. Os metabolitos inativos são eliminados na urina e fezes (Marques, 2012; Wittkowsky, 2003).

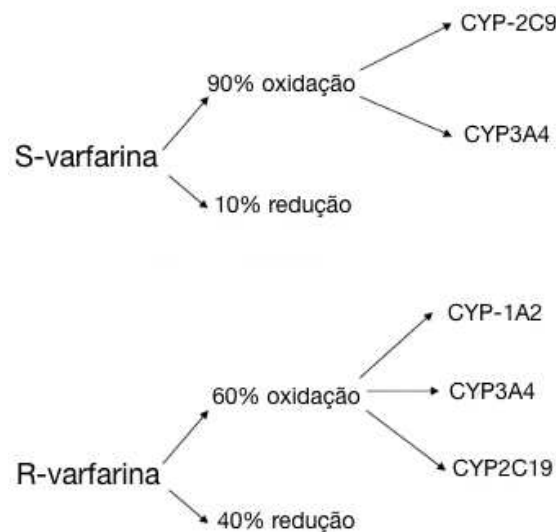


Figura 8: Metabolização dos isómeros de varfarina por diferentes CYPs (adaptado de Wittkowsky, 2003)

O acenocumarol também é uma mistura racémica que é rapidamente absorvido por via oral e atinge uma concentração plasmática máxima em 1-3 horas. Também tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 98%) e tem uma semi-vida de 8-11 horas. Este fármaco é metabolizado no fígado ao nível do citocromo P450 (CYP2C9, CYP1A2 e o CYP2C19). O acenocumarol é eliminado na urina e fezes (Marques, 2012).

Existem polimorfismos genéticos ao nível do CYP2C9 e da enzima epóxiredutase da vitamina K que vão influenciar o efeito dos antivitaminicos K. No caso de uma atividade menor da epóxiredutase, esta vai obrigar a aumentar a dosagem dos antivitaminicos K. A mutação da enzima é VKORC1 com uma mutação ao nível do éxon 2 que permite explicar uma resistência aos antivitaminicos K (Mboup, Dia, Ba, & Fall, 2015). Existe variações alélicas do CYP2C9 com o CYP2C9*2, resultam de uma substituição ao nível do éxon 3 e o CYP2C9*3 com uma substituição localizada ao

nível do éxon 7. Nos pacientes portadores dum alelo mutante, este vai provocar uma diminuição do metabolismo da S-varfarina. Esses pacientes são chamados metabolizadores lentos e será necessário diminuir a dosagem do fármaco para impedir um aumento do risco hemorrágico (Siguret et al., 2004). A combinação dos polimorfismos do CYP2C9 e da VKOR permite explicar 30% da variabilidade da resposta ao tratamento (Mboup et al., 2015). Outras mutações mais raras também existem, por exemplo, ao nível da CYP1A, CYP3A4, CYP4F2, apolipoproteína E também a gama-glutamil carboxilase, que vão também influenciar o metabolismo da varfarina. Estas variações genéticas vão influenciar o INR (Marques, 2012).

II.4 MONITORIZAÇÃO

Existe uma elevada variação interindividual na terapêutica com antivamínicos K devido as possíveis interações com outros fármacos, com a alimentação e também por polimorfismos genéticos nas enzimas metabólicas. Estes fatores podem ter como consequência um aumento do risco hemorrágico ou um aumento do risco trombótico, o que demonstra a necessidade duma monitorização regular para se poder adaptar a posologia dos anticoagulantes para cada paciente. Esta monitorização é feita através do INR (Tabela 3) (Lima, 2008; Marques, 2012)

Durante a primeira semana de tratamento com varfarina, é recomendado verificar pelo menos 4 vezes o INR; depois este teste pode ser feito uma vez por semana para avaliar se o INR se encontra estável. Quando durante 3 ou 4 semanas seguidas o INR se mantém estável, o controlo do INR pode passar a ser feito só uma vez por mês (Jaffer & Bragg, 2003).

Tabela 3: Valores de INR recomendados segundo a patologia (adaptado de Kuruvilla & Gurk-Turner, 2001)

Indicação	INR
Tratamento para trombozes venosas	
Tratamento de embolia pulmonar	
Profilaxia de trombose venosa (cirurgia de alto risco)	2,0-3,0
Prevenção de embolia sistêmica	
Válvula mecânica de duplo folheto em posição aórtica	
Válvulas protéticas mecânicas (alto risco)	2,5-3,5
Embolia recorrente sistêmica	

II.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ALIMENTARES

II.5.1 Interações medicamentosas

As interações farmacológicas com a varfarina podem ocorrer por diversos mecanismos (Lima, 2008):

1. Diminuição da absorção da varfarina;
2. Deslocação da albumina plasmática;
3. Indução ou inibição enzimática a nível do citocromo P450 hepático;
4. Diminuição da síntese de vitamina K pela flora intestinal;
5. Inibição da agregação plaquetária;
6. Indução dos fatores de coagulação;
7. Aumento do catabolismo dos fatores de coagulação.

Decorrente destas interações com a varfarina, o INR vai sofrer alterações (Tabela 4). Quando o INR está abaixo de 2, o risco de trombose aumenta; quando o INR está superior a 3, aumenta o risco de hemorragia. O valor de referência de INR para os pacientes hipocoagulados é, em média, 2,0-3,0 (Lima, 2008).

Tabela 4: Exemplos de interações medicamentosas com a varfarina (adaptado de Firriolo & Hupp, 2012; Lima, 2008; Nadkarni, Oldham, Howard, & Berenbqum, 2012)

Mecanismos	INR	Fármacos
Diminuição da absorção da varfarina	Diminui	Cefalosporina Colestípol Colestiramina Tetraciclina
Indução dos fatores de coagulação	Diminui	Estrogénios
Indução do metabolismo hepático	Diminui	Carbamazepina
Inibição do metabolismo hepático	Aumento	Amiodarona Azitromicina Claritromicina Celecoxib Cetoconazol Dissulfiram Eritromicina Fluconazol Fluvoxamina Imidazoís Isoniazida Itraconazol Levofloxacina Metronidazol Paroxetina Piroxicam Propafenona Sertralina Sulfametoxazol Tamoxifeno
Inibição da agregação plaquetária	Aumento	Acetilsalicilato de lisina Acido acetilsalicílico AINE Clopidogrel Dipiridamol Inibidores seletivos da recaptção da serotonina Ticlopidina
Aumento do catabolismo dos fatores de coagulação	Aumento	Tiroxina
Deslocação da albumina plasmática	Aumento	Ácido valpróico AINE Donepezilo Hidrato de cloral

II.5.2 Interações alimentares

Quando um paciente está em tratamento com antivitaminicos K, deve ter uma ingestão equilibrada em vitamina K na alimentação. A recomendação considerada como a mais segura equivale a 1µg de vitamina K /Kg ao dia (Klack & Carvalho, 2006). A quantidade de vitamina K ingerida varia muito de acordo com os alimentos consumidos (Tabela 5).

Tabela 5: Exemplos de alimentos ricos em vitamina K (adaptado de Klack & Carvalho, 2006)

Alimentos	Vitamina K1 (µg/100g)
Chá preto fervido	262
Chá verde fervido	433
Brócolos crus	102
Brócolos cozido	141
Couve	440
Repolho	145
Salada de folhas	315
Alface romana	103
Espinafre cozido	541
Couve-Bruxelas	177
Pimenta vermelha cozida	16,5
Óleo de soja	193
Óleo de oliva	55
Óleo vegetal misto	114
Óleo de canola	127
Margarina	42
Óleo de milho	54
Óleo de algodão	60
Maionese	41

Para além da dieta, muitas vezes os pacientes utilizam também produtos naturais e suplementos alimentares, que não necessitam de receita médica e nem sempre informam o médico dessa situação porque eles acham que como os produtos são naturais, não vai haver nenhuma interação com a medicação. O médico, como o médico dentista, deve, no entanto, informar o paciente sobre as interações entre os produtos naturais (Tabela 6) e a varfarina porque podem alterar o efeito deste fármaco.

Tabela 6: Exemplos de interações alimentares com a varfarina (Lima, 2008)

Antagonismo da varfarina (diminuição do INR)	Potenciação da varfarina (aumento do INR)
Chá verde	Alho
Hiperição (<i>Hypericum perforatum</i>)	Coenzima Q10
	<i>Danshen</i> (uma espécie de salva)
	<i>Dong quai</i>
	<i>Ginkgo biloba</i>
	<i>Ginseng</i>
	<i>Papain</i>
	Vitamina E

II.6 EFEITOS ADVERSOS E ANTÍDOTOS

Os efeitos adversos durante a terapêutica com antivitamínicos K são diversos: risco hemorrágico, risco de necrose cutânea ao nível das extremidades, risco de reação alérgica, microembolização de cristais de colesterol (também chamado síndrome de dedo azul), aumento do risco de calcificação vascular, etc (Tabela 7). Estes fármacos são contraindicados durante a gravidez devido ao risco hemorrágico e efeitos teratogénicos, a varfarina tem a classificação X segundo a FDA (Marques, 2012).

Tabela 7: Efeitos indesejáveis da varfarina (Infarmed, 2016)

Órgão afetado/Frequência	Efeitos
Doenças do sangue e do sistema linfático Frequente	Hemorragia
Doenças gastrointestinais Pouco frequente	Náuseas
	Vómitos
	Diarreia
Raros	Pancreatite
Afeções hepatobiliares Raros	Disfunção Hepática, Icterícia
Afeções des tecidos cutâneos e subcutâneos Pouco frequente	Rash Exantema
Raros	Alopécia
Muito Raro	Necrose cutânea
Frequência desconhecida	Calcifilaxia
Doenças renais e urinárias Muito raro	Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração Raro	Febre
	Reações de hipersensibilidade

Hemorragias

O aumento do risco hemorrágico pode ser exprimido através de coagulopatia, hemorragia ao nível do sistema nervoso central, AVC, hemorragia abdominal, hematúria e desordens vasculares hemorrágicos. Existem vários fatores que aumentam o risco hemorrágico, nomeadamente, INR superior a 4, idade superior a 65 anos, história de hemorragia gastrointestinal, doença vascular ao nível do cérebro, hipertensão, doença cardíaca, anemia, cancro, insuficiência renal, interações medicamentosas, terapia com varfarina de longa duração.

Algumas recomendações são feitas para evitar efeitos adversos como uma monitorização frequente através do INR e terapia com varfarina com duração curta (Wysowski, Nourjah, & Swartz, 2007).

Necrose cutânea

É considerada como uma complicação rara do uso da varfarina devido uma dose inicial elevada e também um início da varfarina sem heparina em simultânea. Esta complicação ocorre em 1:10000 pacientes e é 4 vezes mais frequente em homens que em mulheres. Existem vários fatores predisponentes, como obesidade, menopausa, doença hepática, interações medicamentosas. A necrose acontece geralmente nos 10 primeiros dias de tratamento com varfarina e os locais mais atingidos são as zonas com mais tecidos adiposos em mulheres de meia idade em menopausa, obesas e em tratamento de trombose venosa profunda ou tromboembolismo venoso (Silvestre, Thomazinho, Sardinha, Perozin, & De Moraes Filho, 2009).

A etiologia da necrose cutânea não está muito bem esclarecida; pode ter várias etiologias como: trombose, hipersensibilidade, deficit em fator VII ou proteína C e também devido a toxicidade da varfarina (Kakagia, Papanas, Karadimas, & Polychronidis, 2014). A ocorrência da necrose surge acompanhada do aparecimento de parestesia, pressão em locais de lesões eritematosas que vão evoluir em pontos hemorrágicos dolorosos. O aparecimento desses pontos hemorrágicos mostram a irreversibilidade da necrose. A progressão rápida desses pontos até a necrose vai aumentar a morbidade. Nessas situações urgentes, a prioridade é de parar o tratamento com varfarina e trocar de fármaco anticoagulante, como por exemplo administrar heparina até atingir um INR estável (Silvestre et al, 2009)

Síndrome de dedo azul

A síndrome vai aparecer como uma dor espontânea e com a coloração azul ou roxo dos dedos da mão ou dos pés devido a pequenas zonas de gangrena cutânea. A etiologia da síndrome decorre de embolias ao nível das artérias digitais dos pés ou das mãos. As embolias são causadas por êmbolos de colesterol, placas de ateroma, plaquetas e fibrina. Esta acumulação de material ao nível das artérias digitais vai provocar a sua obstrução. Alguns estudos demonstraram que a varfarina podia provocar um aumento da taxa de colesterol e de risco de embolia de ateromas (Bansal, Pauls, & Shankel, 1993).

Antídotos

Em caso de risco de hemorragia grave ou em caso de emergência, pode haver a necessidade de reverter o efeito dos antivitaminicos K. Várias soluções podem ser usadas para controlar este tipo de acontecimento (Suryanarayan & Schulman, 2014).

O primeiro antídoto, considerado como o mais seguro, mais barato e eficaz é a vitamina K. A vitamina K pode ser usada quando o INR é superior a 4,5, mas sem sangramento importante e pode ser administrada por via oral ou intravenosa. O efeito da vitamina K vai permitir que o INR fique restabelecido em 24h numa faixa normal (Suryanarayan & Schulman, 2014).

Em caso de perigo de morte, pode-se usar plasma fresco congelado para administrar fatores de coagulação dependentes da vitamina K para reverter o efeito dos antivitaminicos K. O problema deste antídoto é que deve ser administrado por transfusão em grandes quantidades (> 1500mL) e muito rapidamente, o que pode ser um problema na população geriátrica porque não se pode fazer transfusão rápida nesta faixa etária. Nesta população, pode optar-se por usar um concentrado de complexo de protrombina que vai ter uma concentração superior em fatores II, IX, X, VII que no FPP. Isto vai permitir uma transfusão com menos quantidade de produto e um início de ação muito mais rápido. Também se pode usar o PCC ativado mas os estudos mostram que pode aumentar muito o risco tromboembólico, baixando muito o INR (Suryanarayan & Schulman, 2014).

III OS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Os novos anticoagulantes orais são cada vez mais receitados devido a uma simplicidade na sua utilização, com pouca vigilância biológica necessária em comparação aos antivitamínicos K que necessitam uma monitorização regular através do INR. Os novos anticoagulantes orais são designados por NACO, anticoagulantes orais diretos que vão atuar diretamente num fator de coagulação. Esses fármacos foram desenvolvidos para tentar obter características farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais vantajosas (Fernandes, Morgado, & Martinez, 2018; Martinaud, 2017).

Os novos anticoagulantes são classificados segundo o mecanismo de ação: inibidores diretos da trombina ou inibidores diretos do fator Xa (Martinaud, 2017).

III.1 INIBIDORES DIRETOS DA TROMBINA: DABIGATRANO

O dabigatrano (Pradaxa®) está indicado na prevenção dos eventos embólicos venosos na cirurgia ortopédica, na prevenção de AVC, nas embolias sistémicas na fibrilação auricular não valvular com fator de risco, no tratamento de trombose venosas profundas, embolias pulmonares e na prevenção das recidivas. Está comercializado em Portugal desde de 2008 e tem 3 dosagens possíveis 75, 110 e 150 mg (Fernandes et al., 2018; Martinaud, 2017).

III.1.1 Mecanismo de ação

O dabigatrano é um inibidor direto da trombina livre e da trombina ligada à fibrina. Liga-se numa forma seletiva e irreversível ao domínio ativo da trombina, impedindo a formação da fibrina. O dabigatrano é administrado por via oral sob a forma de pro-fármaco, o dabigatrano etexilato, que é rapidamente convertido na sua forma ativa (Blair & Keating, 2017; Fernandes et al., 2018).

É importante relembrar que a trombina tem um papel fundamental na cascata da coagulação porque vai permitir a ativação dos fatores V, VIII e XI e vai também ter uma ação de *feedback* negativo, ativando a proteína C que vai inibir os fatores Va e VIIIa (Figura 9) (Fernandes et al., 2018).

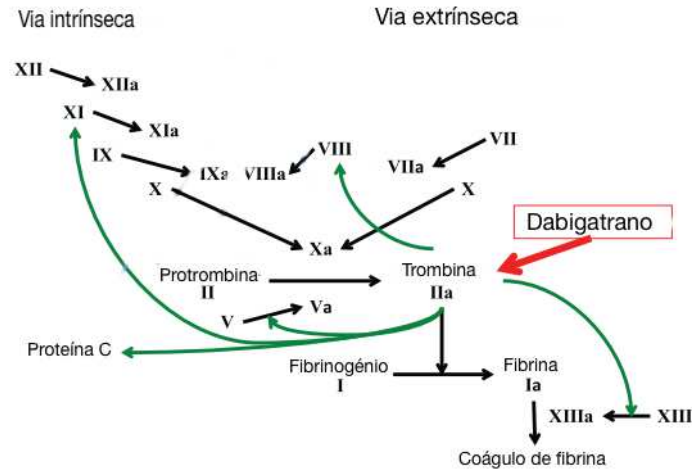


Figura 9: Mecanismo de ação do dabigatrano (adaptado de Davis, Robertson, Shivakumar, & Lee, 2013)

III.1.2 Farmacocinética

O dabigatrano é muito básico e como consequência é pouco absorvido no intestino e tem uma baixa biodisponibilidade de 6%. Essa absorção pode ser melhorada em associação com ácido tartárico que vai revestir a cápsula. As enzimas do citocromo e outras oxidoreduases não estão implicadas na metabolização do dabigatrano. Isto é um grande vantagem porque não vai ser necessário um ajuste das doses em pacientes hepáticos (Fareed et al., 2011; Fernandes et al., 2018).

A atividade máxima do dabigatrano surge cerca de 2 horas depois da administração do fármaco. O tempo de semivida é de 12-17 horas e o fármaco tem uma ligação as proteínas plasmáticas de aproximadamente 35%. O dabigatrano é eliminado por via renal maioritariamente (80%) na forma inalterada e em menor percentagem sob a forma de metabolitos conjugados. Com a idade a excreção renal vai diminuído, e pode ser necessário um ajuste de dose. Nos pacientes com insuficiência renal grave o dabigatrano está totalmente contraindicado (Blair & Keating, 2017; Fareed et al., 2011; Fernandes et al., 2018; Samama, Conard, Flaujac, Combe, Horellou, 2011).

III.1.3 Monitorização

Os métodos de monitorização do dabigatrano ainda não estão bem padronizados. Os testes clássicos como o INR não estão indicados. O teste mais indicado vai ser o ECT que vai medir com mais precisão a resposta a esse anticoagulante (Tabela 8) (Fareed et al., 2011).

Tabela 8: Monitorização do dabigatrano (adaptado de Ciurus, Sobczak, Cichocka-Radwan, & Lelonek, 2015)

DABIGATRANO	
TP	Não pode ser usado na monitorização
INR	Não pode ser usado na monitorização
TTPa	>2x acima do limite normal: existência de risco hemorrágico
ECT	>3x acima do limite normal: existência de risco hemorrágico

III.1.4 Interações medicamentosas e alimentares

Como o dabigatrano não é metabolizado no fígado ao nível das enzimas do citocromo P450, o fármaco vai ter um melhor perfil em termos de interações em comparação aos antivitamínicos K. No entanto, pode sofrer algumas interações medicamentosas porque é substrato do sistema de transporte da glicoproteína-P e este sistema também transporta outros fármacos. São exemplos de fármacos inibidores da glicoproteína-P que interagem com o dabigatrano: os imunossuppressores e antifúngicos azólicos como o cetoconazol e o itraconazol, os antibióticos como a claritromicina e eritromicina, que vão aumentar os níveis de dabigatrano; os indutores da glicoproteína-P são por exemplo a rifampicina e certos antiepiléticos como o carbamazepina que vão diminuir os níveis de dabigatrano (Fareed et al., 2011; Fernandes et al., 2018; Firriolo & Hupp, 2012).

Uma alimentação rica em gordura e em calorias vai atrasar a concentração máxima do dabigatrano no sangue, mas nenhuma diferença foi constatada ao nível da absorção do fármaco (Fareed et al., 2011; Gegu, Chevalet, Piloquet, Berrut, & Decker, 2013).

III.1.5 Efeitos adversos e antídotos

O excipiente, o ácido tartárico, pode ser responsável por vários efeitos adversos como por exemplo a dispepsia e as hemorragias sobretudo gastrointestinais (Samama et al., 2011). Os outros efeitos adversos são náuseas, dor abdominal, e diarreia. Foi demonstrado que, em comparação a varfarina, o dabigatrano provoca menos hemorragias *major*, tem menos riscos de AVC e de embolia sistêmica e de hemorragia intracraniana. A única exceção foi que há mais hemorragias gastrointestinais e enfarte do miocárdio com dabigatrano em comparação a varfarina (Fernandes et al., 2018).

Vários métodos podem ser usados para reverter o efeito do dabigatrano como por exemplo a diálise, visto que este fármaco tem uma ligação baixa às proteínas plasmáticas (Fareed et al., 2011; Fernandes et al., 2018). A diálise permite remover 57% do fármaco em 4 horas, o que mostra que este método tem limitações na situações de emergência (Thibault, Morrill, & Willett, 2016). Pode também administrar-se plasma fresco congelado ou ainda usar carvão ativado, que vai permitir uma limitação da absorção dos anticoagulantes orais diretos. A dose utilizada vai ser de 1g/kg (Godier, Martin, Rosencher, & Susen, 2016).

O dabigatrano tem um agente de reversão específico chamado o idarucizumab. O idarucizumab foi aprovado pela FDA em outubro 2015 como agente de reversão para pacientes em situação de emergência, como por exemplo uma hemorragia grave. É um fragmento de anticorpo monoclonal, que vai ligar-se diretamente ao dabigatrano livre e ao ligado a trombina, tornando esse fármaco inativo. O idarucizumab vai mimetizar a trombina na sua ligação ao dabigatrano, mas tem uma afinidade 350 vezes maior pelo dabigatrano. Depois da formação do complexo idarucizumab-dabigatrano, este é eliminado por via renal (Thibault et al., 2016).

III.2 INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa: RIVAROXABANO, APIXABANO, EDOXABANO

Os inibidores diretos do fator Xa não têm todos as mesmas indicações. O edoxabano e o rivaroxabano são usados da prevenção de AVC, embolia sistémica na fibrilação auricular não valvular com fator de risco, na prevenção de trombose profunda, embolia pulmonar e prevenção de recidivas. O apixabano está indicado na prevenção dos eventos embólicos venosos na cirurgia ortopédica, na prevenção dos AVC, nas embolias sistémicas na fibrilação auricular não valvular com fator de risco, no tratamento de trombose venosas profundas, embolias pulmonares e na prevenção das recidivas (Martinaud, 2017).

III.2.1 Mecanismo de ação

Estes três fármacos são inibidores diretos, altamente seletivos e reversíveis do fator Xa. Podem ligar-se ao fator Xa livre ou quando associado ao fator V formando o complexo protrombinase. É importante lembrar que esse fator Xa faz parte da via comum e também quando faz parte do complexo protrombinase vai permitir a formação de trombina (Figura 10) (Fernandes et al., 2018; Kreutz, 2014; Schilling & García, 2012).

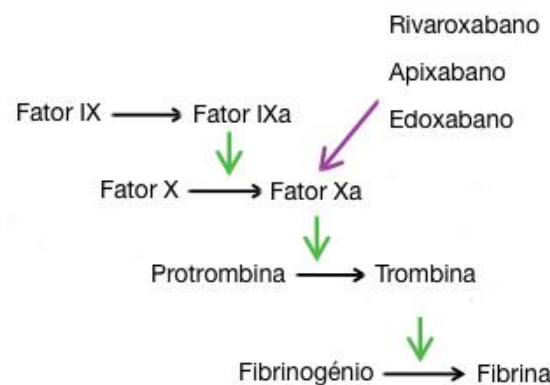


Figura 10: Mecanismo de ação dos inibidores do fator Xa (adaptado de Faure & Buxeraud, 2014)

III.2.2 Farmacocinética

O rivaroxabano (Xarelto®) administrado por via oral e preferencialmente durante as refeições visto que a sua biodisponibilidade aumenta em presença de alimentos que vão atrasar, mas aumentar a sua absorção. A biodisponibilidade é de aproximadamente 80%, e a dose diária é de 10mg. Esse fármaco é insolúvel na água e tem uma grande ligação às proteínas plasmáticas, particularmente à albumina, conseqüentemente não vai ser possível de reverter o seu efeito através de diálise. Tem um início de ação rápido com uma concentração plasmática máxima atingida entre 2 até 4h e tem uma semivida de 5-9 horas em adultos jovens e 11-13 horas em idosos. Cerca de um terço do fármaco é eliminado de forma direta por via renal e o resto vai ser metabolizado em metabolitos inativos a nível hepático nas CYP3A4 e CYP2J2. O rivaroxabano também é um substrato da glicoproteína-P. Devido a sua eliminação renal, este fármaco está contraindicado em pacientes com doença renal grave (Fernandes et al., 2018; Kreutz, 2014; Schilling & García, 2012).

O apixabano (Eliquis®) é administrado por via oral e a sua biodisponibilidade de 50% não é influenciada por alimentos. Atinge a sua concentração plasmática máxima em 3 horas e tem uma semivida de 8-15 horas. É rapidamente absorvido a nível gastrointestinal, mais especificamente ao nível do intestino delgado distal e colon ascendente. A sua metabolização vai ser feita ao nível do fígado pela CYP3A4 e é também um substrato da glicoproteína-P que vai ocasionar interações medicamentosas. A sua eliminação é feita 75% por via fecal e 25% por via renal. Trata-se do novo anticoagulante oral que tem a excreção renal mais baixa, pelo que pode ser usado com precaução em pacientes com insuficiência renal (Fernandes et al., 2018; Schilling & García, 2012).

O edoxabano (Lixiana®) foi o último inibidor direto do fator Xa a estar disponível em Portugal e também é administrado por via oral. Tem uma biodisponibilidade de 62% e sua absorção ocorre ao nível do intestino delgado sem influência da dieta. Tem uma ação rápida e uma semivida de 8-11 horas. De todos os inibidores do fator Xa, este fármaco tem a taxa de ligação as proteínas plasmáticas mais baixa, de cerca de 55%. A metabolização ocorre ao nível do rim e do fígado. Só uma parte do fármaco vai ser metabolizado ao nível pela CYP3A4. É também um substrato da glicoproteína-P. A sua eliminação renal é de 50% e está contraindicado em pacientes com insuficiência renal (Fernandes et al., 2018).

III.2.3 Monitorização

Devido à sua curta semivida, se o paciente se esquece de uma dose do fármaco, pode rapidamente causar problema em termos de coagulação. Um aspeto importante é, pois, a adesão ao tratamento (Tabela 9) (Martinaud, 2017).

Tabela 9: Monitorização dos inibidores do fator Xa (adaptado de Conway et al., 2017)

Inibidores do fator Xa		
	Sensibilidade	Utilidade
TTPa	Baixa	Não útil
Anti-Xa calibrado	Alta	Bom (se calibrado especificamente para cada fármaco)
ECT	Não aplicável	Não aplicável
TP	Baixa	Bom (se calibrado especificamente para cada fármaco)
Concentração do fármaco no plasma	Sensível	Avaliação quantitativa

III.2.4 Interações medicamentosas e alimentares

No caso do rivaroxabano, como já mencionado, é recomendado a toma do fármaco durante as refeições porque vai permitir uma absorção quase completa e aumentar a sua biodisponibilidade. Para o apixabano e o edoxabano não foi demonstrado nenhuma interação com alimentos então, esses fármacos podem ser tomados durante as refeições ou não. Estes fármacos apresentam essa grande vantagem em comparação com a varfarina que apresenta várias interações com a dieta (Heidbuchel et al., 2013).

Como os novos anticoagulantes vão ser metabolizados ao nível do CYP3A4 ou são substratos da glicoproteína-P, podem sofrer interações medicamentosas com outros fármacos inibidores/indutores da CYP ou da glicoproteína-P que vão aumentar ou diminuir a taxa plasmática dos fármacos anticoagulantes no sangue (Tabela 10). Em comparação com a varfarina, esses fármacos tem muito menos interações medicamentosas (Heidbuchel et al., 2013).

Tabela 10: Efeito das interações medicamentosas sobre os níveis plasmáticos dos novos anticoagulantes orais (adaptado de Guimarães, Gonçalves Ricca, & Mansilha, 2017; Heidbuchel et al., 2013)

Fármacos	Mecanismo de ação	Apixabano	Edoxabano	Rivaroxabano
Amiodarona	Competição pela gpP	s.d.	Sem efeito	Efeito <i>minor</i>
Cetoconazol Itraconazol Voriconazol Posaconazol	Competição pela gpP e inibição do CYP3A4	+100%	Efeito <i>major</i>	>160%
Ciclosporina Tacrolimus	Competição pela gpP	s.d.	s.d.	+50%
Claritromicina Eritromicina	Competição pela gpP e inibição do CYP3A4	Efeito moderado/ <i>major</i>	Efeito moderado/ <i>major</i>	+30-54%
Diltiazem	Inibição ligeira do CYP3A4 e competição pela gpP	+40%	s.d.	Efeito <i>minor</i>
Dronedarona	Inibição da gpP e do CYP3A4	s.d.	+85%	s.d.
Fluconazol	Inibição ligeira do CYP3A4	s.d.	s.d.	+42%
Inibidores da protease HIV	Inibição do CYP3A4 e indução ou competição pela gpP	Efeito <i>major</i>	s.d.	>153%
Quinidina	Competição pela gpP	s.d.	+80%	+50%
Rifampicina Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	Indução da gpP e dos CYP3A4/CYP2J2	-54%	-35%	-50%
Verapamil	Competição pela gpP e ligeira inibição do CYP3A4	s.d.	+53%	Efeito <i>minor</i>
Outros fatores				
Idade ≥ 75 anos		Aumento dos níveis plasmáticos		
Peso ≤ 60 kg				
Alterações da função renal				

s.d. – sem dados disponíveis

III.2.5 Efeitos adversos e antídotos

Os novos anticoagulantes apresentam como efeito adverso o risco hemorrágico, que pode ser *minor* ou grave e que pode aumentar com alguns fatores, como por exemplo a idade avançada, insuficiência renal, peso < 60kg e em caso de interações com outros fármacos. No entanto, em comparação com a varfarina, os NACO apresentam menos risco hemorrágico cerebral, mas maior risco de sangramento digestivo (Faure & Buxeraud, 2014).

O rivaroxabano, o edoxabano e o apixabano tem em comum as náuseas e podem também provocar anomalias ao nível da função hepática, trombopenia, erupções cutâneas e casos de insuficiência renal com o rivaroxabano (Faure & Buxeraud, 2014).

O antídoto que está a ser desenvolvido especificamente para os inibidores do fator Xa é o andexanet alfa. O andexanet alfa é um fator Xa humano recombinado que vai fixar os inibidores com uma alta afinidade. O andexanet alfa tem quase a mesma estrutura que o fator Xa, só que não vai ter o domínio GLA e a serina na posição 419 é trocada pela alanina. O domínio GLA permite ligar o fator Xa aos fosfolípidos para depois formar o complexo protrombinase e a alanina vai permitir não ter atividade enzimática. Este antídoto vai mimetizar a estrutura do fator Xa para poder ficar ligado os inibidores do fator Xa e no fim reverter o efeito desses fármacos. Mas este antídoto ainda está a ser estudado (Sartori & Cosmi, 2018).

Outras soluções mais clássicas para reverter o efeito anticoagulante já foram evocadas como o carvão ativado, e a PCC. A dialise não pode ser utilizada para o rivaroxabano e apixabano visto terem uma taxa de ligação as proteínas plasmáticas demasiada alta para que esta técnica funcione (Suryanarayan & Schulman, 2014).

IV IMPLICAÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA EM MEDICINA DENTÁRIA

Na prática clínica em medicina dentária, há muitos pacientes polimedicados e regularmente doentes em tratamento anticoagulante. Deve sempre avaliar-se a condição sistémica do paciente, avaliar o grau de anticoagulação com o auxílio dos exames laboratoriais, avaliar o risco hemorrágico do tratamento que se vai realizar, e usar agentes hemostáticos para limitar um possível sangramento, mas mesmo assim o risco hemorrágico nestes pacientes está sempre presente (Dantas, Deboni, & Piratininga, 2009).

IV.1 AVALIAÇÃO DO RISCO HEMORRÁGICO SEGUNDO O TRATAMENTO

Foi desenvolvido uma tabela pela *Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme* (Tabela 11) permitindo de classificar os tratamentos dentários segundo o possível risco hemorrágico que podem desencadear. Esta tabela permite avaliar se é necessário ou não a interrupção da medicação anticoagulante antes dos procedimentos dentários (Johnston, 2016).

Tabela 11: Classificação dos tratamentos dentários segundo o risco hemorrágico (adaptado de Johnston, 2016)

Procedimentos dentários poucos suscetíveis de provocar hemorragias	Procedimentos dentários suscetíveis de provocar hemorragias	
	Risco baixo no pós-operatório	Alto risco no pós-operatório
- Anestesia infiltrativa, intraligamentar, troncular	- Exodontia simple (1 até 3 dentes, com um tamanho do alvéolo razoável)	- Exodontia complexas, exodontias adjacentes, mais de 3 exodontias numa consulta
- Exame de periodontal básica	- Incisão e drenagem de abscesso	- Biopsia
- Remoção de placa supragengival, cálculos, manchas	- Diagnostico periodontal com sondagem	- Remodelação gengival, gengivectomia
- Restaurações diretas ou indiretas com margens supragingivais	- Alisamento radicular	- Cirurgia periodontal
- Endodontia (tratamento canalar clássico)	- Restauração direta ou indireta com margens subgengival	- Cirurgia preprotética
- Impressões para prótese		- Implantologia
- Montagem e ajuste de aparelhos ortodônticos		- Alongamento coronário
		- Cirurgia periapical

IV.2 MEDIDAS PRÉ-OPERATORIAS: SUSPENDER OU NÃO A MEDICAÇÃO ANTICOAGULANTE

O risco tromboembólico quando a terapia anticoagulante é interrompida para um tratamento dentário é raro, mas pode ser fatal. A interrupção deve ser feita segundo o risco hemorrágico do procedimento a fazer (Tsolka, 2014).

IV.2.1 Antivitamínicos K

O médico-dentista deve informar em primeiro o paciente que o sangramento *minor* pode ocorrer depois do tratamento. O doente deverá apresentar ao médico-dentista os valores de INR medidos 24-72 horas antes do tratamento.

Para poder fazer a cirurgia, o INR tem de ser inferior a 4. Se o INR for muito superior a 4 tem de se informar o médico responsável para uma avaliação aprofundada da coagulação do paciente e neste caso a cirurgia não será possível porque o risco hemorrágico é muito elevado (Tabela 12) (Tsolka, 2014).

Tabela 12: Valores recomendados de INR para procedimentos cirúrgicos (adaptado de Tsolka, 2014)

Tipo de cirurgia	INR necessário para fazer a cirurgia	Suspender a medicação
Cirurgia de baixo risco hemorrágico	< 4	Não
Cirurgia de risco hemorrágico moderado	<1,5	Não
Cirurgia de risco hemorrágico alto	<1,5	Não

A suspensão da varfarina com substituição com heparina mostrou, em pacientes com fibrilação auricular, com válvula cardíaca ou com tromboembolismo venoso, um risco hemorrágico multiplicado por 5 e o risco tromboembólico era na mesma proporção que nos pacientes sem substituição com heparina. A heparina pode ser necessária só quando o paciente apresente uma válvula mecânica específica (Tsolka, 2014).

IV.2.2 Novos anticoagulantes orais

Os últimos estudos mostraram que as cirurgias com um baixo risco hemorrágico podem ser feitas sem interrupção dos novos anticoagulantes orais em pacientes com uma função renal normal. É recomendado efetuar as cirurgias quando a concentração plasmática do fármaco é a mais baixa, cerca de 12 até 24h depois da última toma do fármaco (Dézsi, Dézsi, & Dézsi, 2017).

Segundo Fakhri et al. (2013), a manutenção ou suspensão da medicação dos novos anticoagulantes orais decorre do risco hemorrágico e da função renal:

- *Risco hemorrágico é moderado e função renal normal*: pode suspender-se o fármaco 2 dias antes da cirurgia e a voltar a introduzir o fármaco 2 dias depois;
- *Risco hemorrágico é moderado, mas com insuficiência renal* (clearance de creatinina < 30-50ml/minutos): a última dose deve ser 3 dias antes da cirurgia;
- *Risco hemorrágico é elevado e função renal normal*: última dose será 2 dias antes da cirurgia e voltar a tomar o fármaco 3 dias depois a cirurgia;
- *Risco hemorrágico é elevado, mas com insuficiência renal*: a última dose do fármaco será 3 ou 4 dias antes da cirurgia dependendo da gravidade da insuficiência renal e depois voltar a tomar o fármaco só 3 dias depois da cirurgia.

A suspensão da terapêutica anticoagulante, especialmente, o número de dias de suspensão devem ser estudados com a ajuda do médico do paciente.

IV.3 MEDIDAS DURANTE O TRATAMENTO

IV.3.1 Anestesia

Uma etapa importante durante um tratamento dentário é a escolha da anestesia e o tipo de técnica anestésica que se vai usar. Diversos artigos mencionam a possibilidade de hemorragia devido a uma anestesia local. Relativamente ao bloqueio do nervo alveolar inferior, há sempre algum receio com este tipo de anestesia porque pode haver hemorragia a nível do espaço pterigomandibular, o que vai aumentar o risco de obstrução das vias respiratórias, especificamente em pacientes hipocoagulados. Para a anestesia troncular, a *Associação Francesa de Cirurgia e Medicina Oral* não recomenda a anestesia troncular em pacientes que tomam anticoagulantes. Já o *The British*

Committee for Standards in Haematology recomenda a anestesia troncular são quando o INR é inferior a 3. Outros estudos afirmam que a anestesia troncular pode ser usada com cuidado e com a injeção da anestesia muito lenta. Para a *Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária*, as anestesia com bloqueio do nervo alveolar inferior ou do nervo mentoniano são considerados como procedimentos com hemorragia improvável (Mata et al., 2018). Também é recomendado usar anestesia com vasoconstritor e com agulha mais fina (27G) para lesar o menos possível os tecidos moles (Bajkin & Todorovic, 2012).

Os outros tipos de anestesia, como as anestesia infiltrativas ou intraligamentares, são preferencialmente recomendadas porque provocam menos sangramento (Bajkin & Todorovic, 2012).

IV.3.2 Precau es durante o tratamento

Quando   necessário realizar múltiplos tratamentos, por exemplo, uma exodontia de vários dentes, é preferível planejar as exodontias em várias sessões para diminuir o risco de sangramento mais grave ou organizar as sessões efetuando os tratamentos são num quadrante. Também   preferível programar os tratamentos no início da semana e de manhã para poder controlar os sangramentos p s-operatórios (Belmehti, Chbicheb, & El Wady, 2017; Johnston, 2016).

A cirurgia deve ser sempre a menos traumática possível, evitando por exemplo uma ressecção óssea importante, e privilegiar sempre um retalho de espessura total. Eliminar sempre todas as lesões e tecidos inflamatorios, fragmentos ósseos e radiculares e regularizar o osso e os rebordos da mucosa (Belmehti et al., 2017).

No fim da cirurgia, pode ser necessária uma sutura e   preferível uma sutura que não   reabsorvível ou lentamente reabsorvível porque o tecido no alvéolo é muito hemorrágico até o oitavo dias e   necessário limitar o sangramento p s-operatório. O diâmetro da sutura também é muito importante: não deve ser muito pequeno porque pode provocar danos nos tecidos e não deve ser muito espesso porque pode ter um efeito traumático nos tecidos. É recomendado uma sutura 3/0 (Aubry, 2014).

IV.3.3 Hemostase local e agentes hemostáticos

Para poder lidar com sangramentos secundários a um tratamento, existem várias técnicas de hemostase local. Existem diversas substâncias comercializadas, mas nem todas têm a mesma eficácia. A técnica ideal para reestabelecer a hemostase tem de criar um penso provisório impermeável, absorvível, biocompatível, que não provoque inflamação ou infecção, que resista à ação fibrinolítica, à flora bucal e também à mastigação, fonação e deglutição (Nizamaldin & Samson, 2012).

Técnicas de hemostase por compressão

Existem as técnicas de hemostase por compressão, como por exemplo o uso de uma goteira (Figura 11). As goteiras de hemostase têm de ser realizadas antes da cirurgia em silicone ou resina e devem ser usadas durante 48 horas depois do tratamento e quando há algum sangramento. Vão permitir a proteção do trombo em formação mas a limitação vai ser ao nível da cicatrização porque vão bloquear parcialmente o processo de cicatrização vascular (Belmehti et al., 2017; Nizamaldin & Samson, 2012).



Figura 11: Goteira termoformada em silicone transparente (Aubry, 2014)

As esponjas de gelatina vão permitir absorver o sangue e vão servir de suporte para a adesão das plaquetas, o que permite a coagulação. A gelatina é um produto de degradação do colagénio. Neste caso o mecanismo de ação é mais mecânico que fisiológico porque a gelatina não tem uma atividade farmacológica na hemostase (do Prado, Ribeiro, Damasceno, & de Nardi, 2014; Scarano et al., 2013).

Os produtos com colagénio podem ser em compressas, em esponja ou em pó. O colagénio é uma proteína fibrosa que está normalmente presente nos tecidos conjuntivos e intersticiais e tem um papel na hemostase primária e secundária (Munch, Ethgen-Bonnet, Monteiro, Wisniewski, & Beretz, 2007). Estes produtos são derivados de colagénio, que são purificados. O colagénio serve de obstáculo mecânico, impedindo o sangramento e ativando a coagulação através do fator XII. Isto permite a estimulação da adesão plaquetária, permite a libertação da tromboplastina e favorece a cicatrização, exercendo um quimiotatismo nos monócitos e serve de suporte para a proliferação dos fibroblastos. O colagénio é reabsorvido ao final de 2 a 4 semanas (do Prado et al., 2014; Nizamaldin & Samson, 2012).

Podemos descrever uma outra técnica de hemostase por compressão com a celulose oxidada regenerada em gaze (Figura 12). A ação vai ser totalmente mecânica: formam-se ligações entre a hemoglobina do sangue e a oxixelulose, que vai criar uma massa de gelatina que permite a paragem do sangramento. Este produto pode ser suturado ou cortado e devido ao seu pH ácido, vai ter uma ação bactericida sobre algumas bactérias Gram + e Gram -, aeróbias e anaeróbias. Este dispositivo não contém proteínas animais, logo não há risco de transmissão de vírus ou de reação alérgica, mas pode haver reações ao corpo estranho. É reabsorvida ao final 1 ou 2 semanas mas devido ao seu pH ácido pode atrasar a cicatrização e criar irritações ao nível da ferida (do Prado et al., 2014; Munch et al., 2007; Nizamaldin & Samson, 2012).



Figura 12: Aplicação de celulose oxidada regenerada Surgicel® em alvéolos dentários (Aubry, 2014)

As colas cirúrgicas

Existem também as colas cirúrgicas, como a cola GRF, os cianoacrilatos e as colas com fibrina. A cola GRF é preparada manualmente e este material é dispendioso. O principal ponto negativo desta cola é que pode provocar necrose do osso ou da mucosa devido ao excesso de formol ou de resorcina não polimerizada. Em cirurgia oral, esta cola acaba para se descolar normalmente ao fim de 2 ou 3 semanas (Nizamaldin & Samson, 2012).

As colas de cianoacrilatos tem uma grande aderência tecidual, são bacteriostáticas. Estas colas são condicionadas em ampolas, mas podem ser aplicadas em gazes reabsorvível para obter melhores resultados na cicatrização. Têm de ser aplicadas como um penso sobre a superfície do alvéolo, que vai descolar mais ou menos ao fim de 48-72 horas (Lesca et al., 2012; Nizamaldin & Samson, 2012).

Por fim, a cola de fibrina é um hemostático tópico derivado do plasma. A fibrina tem como características principais: uma boa resistência a tração, biocompatibilidade e pode ser reabsorvida. Existem colas naturais e colas comerciais. As colas naturais (autologas ou homologas) que são fabricadas com o sangue do paciente ou a partir dum dador de sangue, mas são menos usadas. As colas comerciais são compostas principalmente por fibrinogénio humano, fator XIII humano, trombina humana e aprotitina bovina. As colas comerciais são vendidas em kit, com uma seringa, com uma solução A (com fibrinogénio, fibronectina, aprotitina, fator XIII, plasminogénio) e uma solução B (com trombina e cloreto de cálcio) (Figura 13) (Jackson, 2001; Nizamaldin & Samson, 2012).



Figura 13: Exemplo duma embalagem de cola de fibrina (Aubry, 2014)

Existem complicações depois da aplicação de fibrina, como a necrose, devido a uma aplicação de uma camada demasiada grande. Quando é para aplicar cola de fibrina num alvéolo depois de uma exodontia, não é preciso encher o alvéolo todo porque vai limitar o processo de cicatrização. Só é necessária de aplicar uma pequena quantidade de cola no trombo em formação para obter resultados satisfatórios na paragem de sangramento e na cicatrização (Jackson, 2001; Nizamaldin & Samson, 2012).

Os antifibrinolíticos

A última categoria de agentes hemostáticos são os antifibrinolíticos com o ácido tranexâmico e o ácido épsilon aminocaproico. O TXA é um derivado sintético da lisina e vai bloquear as zonas de ligação da lisina no plasminogénio; isto permite a redução da degradação da fibrina pela plasmina. O TXA é o antifibrinolítico mais usado no controle de hemorragia depois duma cirurgia oral (Figura 14). O TXA (solução líquida a 4,8%) pode ser aplicado numa gaze na zona onde se verifica a hemorragia, 4 vezes por dia durante uma semana. A outra opção pode ser o uso do TXA em bochecho durante a primeira semana depois da cirurgia para diminuir o risco de hemorragia. Também pode ser aplicado no alvéolo um comprimido de TXA triturado até se obter um pó. O TXA também existe em gel, o que permite delimitar com mais precisão o local de ação. O EACA é também um análogo da lisina e vai ter o mesmo mecanismo de ação que o TXA e também pode ser usado em bochecho, em comprimido, ou em intravenoso (de Vasconcellos et al., 2017; Ripollés-De Ramón, Muñoz-Corcuera, Bravo-Llatas, & Bascones-Martínez, 2014).

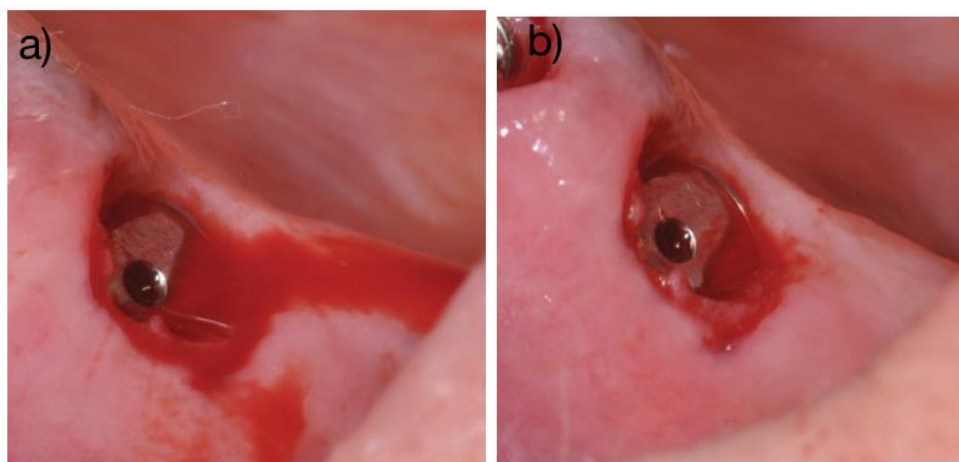


Figura 14 : a) Sangramento pós-operatório; b) Depois da aplicação de TXA (Flanagan, 2015)

IV.4 MEDIDAS PÓS-OPERATÓRIAS

No final do tratamento, o médico dentista tem que dar aconselhamento ao paciente sobre o pós-operatório, nomeadamente advertir o paciente que pode haver sangramentos depois do tratamento e que este deve proteger o coágulo de sangue que está em formação do alvéolo (Belmehdi et al., 2017).

Segundo António et al. (2008), as precauções que devem ser comunicadas ao paciente depois de uma cirurgia são:

- reavaliar o INR ou os testes específicos para os novos anticoagulantes orais 72 horas depois da cirurgia;
- evitar lavar a boca durante 24 horas depois da cirurgia;
- não sugar ou tossir com muita força;
- dieta mole e fria nos primeiros dias depois da intervenção;
- aplicar gelo na face durante 20 minutos, de 12 em 12 horas;
- se existir algum sangramento *minor*, aplicar uma compressa com agente hemostático durante 20 minutos; se o sangramento for significativo, é preferível recorrer ao serviço de urgência.

Quando o paciente está medicado com antivitaminicos K e precisa de aliviar a dor, pode prescrever-se paracetamol ou inibidores seletivos da COX-2. Os restantes anti-inflamatórios não esteróides devem ser evitados pois aumentam o risco hemorrágico, e caso seja necessário prescrever corticóides, estes deverão ser usados apenas em curta duração. Em caso de infeção, pode ser usado amoxicilina mas com uma monitorização regular; no entanto o metronidazol e a eritromicina devem ser evitados (Belmehdi et al., 2017; António et al., 2008).

Relativamente aos novos anticoagulantes orais, os fármacos que devem ser evitados são por exemplo os inibidores da glicoproteína-P, como o cetoconazole, a eritromicina, a claritromicina e o itraconazole porque podem potenciar o efeito anticoagulante. Os anti-inflamatórios não esteróides podem ser usados, mas com alguma precaução (Firriolo & Hupp, 2012).

V TABELA DE COMPARAÇÃO: ANTIVITAMÍNICOS K *VERSUS* NACO

ANTIVITAMÍNICOS K			NACO			
	Varfarina	Acenocumarol	Dabigatran	Rivaroxabano	Apixabano	Edoxabano
Mecanismo de ação	Inibição da regeneração cíclica da vitamina K		Inibição direta da trombina	Inibição direta do fator Xa		
Semivida	36-42 horas	8-11 horas	12-17 horas	5-9 horas em adultos jovens 11-13 horas em idosos	8-15 horas	8-11 horas
Metabolização	Citocromos P450		gpP	gpP CYP3A4 e CYP2J2	gpP CYP3A4	gpP CYP3A4
Eliminação	Urina e fezes		Renal	Renal	Urina e fezes	Renal
Monitorização necessária	Sim		Não	Não	Não	Não
Testes laboratoriais	INR		TTPa ECT	Anti-Xa calibrado TP Concentração do fármaco no plasma		
Interações medicamentosas	Muitas		Poucas	Poucas		
Interações alimentares	Alimentos ricos em vitamina K		Não	Não		
Efeitos adversos	Muitos		Sobretudo gastrointestinais	Poucos		
Antídoto	Vitamina K FPP PCC PCC ativado		Diálise FPP Carvão ativado Idarucizumab	Andexanet alfa Carvão ativado PCC		
Vantagens	Fármacos conhecidos há muitos anos		Monitorização não obrigatória Ausência de interações alimentares Menos interações medicamentosas			
Desvantagens	Polimorfismo genético Muitas interações medicamentosas Muitas interações alimentares Monitorização necessária		Contraindicados em doentes com insuficiência renal grave Fármacos recentes			

Conclusão

No consultório do médico-dentista cada vez mais surgem pacientes a fazer terapia anticoagulante oral: varfarina ou novos anticoagulantes orais. Apesar destes novos fármacos serem considerados como mais seguros que os antivitamínicos K clássicos, o médico-dentista necessitará sempre de avaliar o risco hemorrágico inerente ao tratamento que vai realizar. Algumas recomendações a ter em conta nestes pacientes:

- Antes de planear um tratamento, avaliar o grau de coagulação do paciente através dos testes específicos (INR para os antivitamínicos K);
- Avaliar o grau de risco hemorrágico do tratamento a realizar e avaliar, com a ajuda do Médico especialista, a necessidade ou não de suspender o tratamento anticoagulante;
- Se são vários tratamentos invasivos a realizar, preferir a realização faseada desses tratamentos em várias consultas, para poder controlar o sangramento pós-operatório;
- Se o tratamento necessitar de uma anestesia, é importante usar um anestésico com vasoconstritor, usar uma agulha fina e realizar preferencialmente anestésias infiltrativas;
- Realizar os tratamentos com o menor traumatismo possível, que permitem o melhor controle do sangramento e uma melhor cicatrização;
- Se há existência de algum sangramento *minor* no fim do tratamento, pode usar-se agentes hemostáticos de acordo com o tratamento que foi realizado, como por exemplo esponja em alvéolos depois duma exodontia ou ácido tranexâmico numa compressa;
- Privilegiar a utilização de sutura não reabsorvível 3/0;
- No fim do tratamento, dar todas indicações de cuidados pós-operatório ao doente, como por exemplo a aplicação de gelo.

O médico dentista depara-se com muitos pacientes com terapêutica anticoagulante, havendo a necessidade duma aprendizagem aprofundada dos fármacos, das interações e das consequências na prática clínica em Medicina Dentária. Assim, estes profissionais deverão possuir os conhecimentos farmacológicos necessários sobre estas terapêuticas

para evitar interações medicamentosas que possam interferir com a terapêutica anticoagulante e evitar riscos hemorrágicos graves durante os procedimentos médico-dentário.

Bibliografia

Amaral, C., Michelin do Nascimento, F., Dariva Pereira, F., Gomes Santos Parizi, A., Gouveia Straioto, F., & Sávio Paiva do Amaral, M. (2014). Bases para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica Bases for Interpretation of Laboratory Tests in Dental Practice. *Journal of Health Sciences*, 16(3), 229–238. doi:10.17921/2447-8938.2014v16n3p%25p

Annichino-Bizzacchi, J. M., & de Paula, E. V. (2018). Blood Coagulation and Endothelium. In *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes* (pp. 147–152). doi:10.1016/B978-0-12-812348-5.00011-8

António, N., Castro, G., Ramos, D., Machado, A., Gonçalves, L., Macedo, T., & Providência, L. A. (2008). Controvérsias na anticoagulação oral: Continuar ou interromper os anticoagulantes orais durante a intervenção estomatológica? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27(January), 531–544. Disponível em <https://www.journals.elsevier.com/revista-portuguesa-de-cardiologia>

Aubry, M. (2014). *Nouveaux anticoagulants oraux: applications et recommandations en odontologie* (Tese de Doutorado). Universidade de Lorraine, França.

Bajkin, B. V., & Todorovic, L. M. (2012). Safety of local anaesthesia in dental patients taking oral anticoagulants: Is it still controversial? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(1), 65–68. doi:10.1016/j.bjoms.2010.11.002

Bansal, R. C., Pauls, G. L., & Shankel, S. W. (1993). Blue Digit Syndrome: Transesophageal Echocardiographic Identification of Thoracic Aortic Plaque-Related Thrombi and Successful Outcome With Warfarin. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 6(3), 319–323. doi:10.1016/S0894-7317(14)80070-9

Belmehti, A., Chbichbed, S., & El Wady, W. (2017). Les particularités de la prise en charge des patients sous antivitamines K: mise au point. *Actualités Odonto-Stomatologiques*, (284), 1–6. doi:10.1051/aos/2017045

Blair, H. A., & Keating, G. M. (2017). Dabigatran Etexilate: A Review in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Drugs*, 77(3), 331–344. doi:10.1007/s40265-017-0699-z

Caldeira, D., Ferreira, J. J., & Pinto, F. J. (2017). The era of the novel oral anticoagulants in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 36(7–8), 577–578. doi:10.1016/j.repc.2016.12.012

Ciurus, T., Sobczak, S., Cichocka-Radwan, A., & Lelonek, M. (2015). New oral anticoagulants - A practical guide. *Kardiologia i Torakochirurgia Polska*, 12(2), 111–118. doi:10.5114/kitp.2015.52851

Clemm, R., Neukam, F. W., Rusche, B., Bauersachs, A., Musazada, S., & Schmitt, C. M. (2015). Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clinical Oral Implants Research*, 27(10), 1–9. doi:10.1111/clr.12732

Conway, S. E., Hwang, A. Y., Ponte, C. D., & Gums, J. G. (2017). Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy Publications Inc, 37(2), 236–248. doi:10.1002/phar.1884

Dantas, A. K., Deboni, M. C. Z., & Piratininga, J. L. (2009). Cirurgias odontológicas em usuários de anticoagulantes orais. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31(5), 337–340. doi:10.1590/s1516-84842009005000071

Davis, C., Robertson, C., Shivakumar, S., & Lee, M. (2013). Implications of dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *Journal of the Canadian Dental Association*, 79(74), 1–7. Disponível em <http://www.jcda.ca/>

de Vasconcellos, S. J. de A., de Santana Santos, T., Reinheimer, D. M., Faria-e-Silva, A. L., de Melo, M. de F. B., & Martins-Filho, P. R. S. (2017). Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(1), 20–26. doi:10.1016/j.jcms.2016.10.001

Dézsai, C. A., Dézsai, B. B., & Dézsai, A. D. (2017). Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. *European Journal of General Practice*, 23(1), 196–201. doi:10.1080/13814788.2017.1350645

do Prado, T., Ribeiro, R., Damasceno, A., & de Nardi, A. (2014). Hemostasia e procedimentos anti-hemorrágicos. *Agrarian Academy*, 1(1), 210–227. doi:10.18677/agrarian_academy_2014_019

Espitia-Huerter'o, P. (2015). Actualidades en coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 38(1), 143–146. Disponível em <http://www.medigraphic.com/>

Fakhri, H. R., Janket, S. J., Jackson, E. A., Baird, A. E., Dinnocenzo, R., & Meurman, J. H. (2013). Tutorial in oral antithrombotic therapy: Biology and dental implications. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 18(3), 461-472. doi:10.4317/medoral.19140

Fareed, J., Thethi, I., & Hoppensteadt, D. (2011). Old Versus New Oral Anticoagulants: Focus on Pharmacology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52(1), 79–99. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010611-134633

Faure, S., & Buxeraud, J. (2014). Les anticoagulants oraux directs ou AOD. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(541), 1–10. doi:10.1016/j.actpha.2014.09.018

Fernandes, M., Morgado, M., & Martinez, J. (2018). Anticoagulantes orais. *Botelim Do Centro de Informação Do Medicamento*, 1–6. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/>

Ferreira, C., Marinez, S., Dusse, L., & Carvalho, M. (2010). O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia E Hemoterapia*, 32(5), 416–421.

Figueiredo, I. V., Lavrador, M., Freitas, A. M., Madureira, B., Mendes, C., Gonçalves, E. V., ... Oliveira, R. (2018). Atualizações em Coagulação : Os Anticoagulantes Orais

Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs). *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 10(4), 160–170. doi:10.25756/rpf.v10i4.184

Firriolo, F. J., & Hupp, W. S. (2012). Beyond warfarin: The new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(4), 431–441. doi:10.1016/j.oooo.2011.10.005

Flanagan, D. (2015). Tranexamic Acid Tamponade to Control Postoperative Surgical Hemorrhage. *Journal of Oral Implantology*, 41(3), 82–89. doi:10.1563/aaid-joi-d-13-00158

Franco, R. F. (2001). Fisiologia Da Coagulação, Anticoagulação E Fibrinólise Overview of Coagulation, Anticoagulation and Fibrinolysis. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34, 229–237. Disponível em <http://revista.fmrp.usp.br/>

Gegu, M., Chevalet, P., Piloquet, F. X., Berrut, G., & Decker, L. De. (2013) Caractéristiques générales des nouveaux anticoagulants oraux. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 11(1), 4–9. doi:10.1684/pnv.2013.0446

Godier, A., Martin, A. C., Rosencher, N., & Susen, S. (2016). Hémorragie survenant chez un patient traité par un anticoagulant oral direct. *Journal Des Maladies Vasculaires*, 41(4), 272–278. doi:10.1016/j.jmv.2016.05.008

Guimarães, B., Gonçalves Ricca, L., Mansilha, A. (2017). Anticoagulantes Orais Diretos : um novo paradigma no tratamento da trombose venosa profunda. *Angiologia e Cirurgia Vascular*, 13(2), 62–80. Disponível em <https://acvjournal.com/>

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). Tratado de Fisiologia Médica (12^a ed., pp. 451–461). Saunders.

Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Hacke, W., Oldgren, J., ... Kirchhof, P. (2013). European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of

new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 15(5), 625–651. doi:10.1093/europace/eut083

Infarmed (2016). Resumo das Características do Medicamento. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/>

Jackson, M. R. (2001). Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *American Journal of Surgery*, 182(2), 1–7. doi:10.1016/S0002-9610(01)00770-X

Jaffer, A., & Bragg, L. (2003). Practical tips for warfarin dosing and monitoring. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 70(4), 361–71. Disponível em <https://www.mdedge.com/ccjm>

Johnston, S. (2016). An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(5), 618–630. doi:10.1016/j.ijom.2015.12.010

Kakagia, D. D., Papanas, N., Karadimas, E., & Polychronidis, A. (2014). Warfarin-Induced Skin Necrosis. *Annals of Dermatology*, 26(1), 96–98. doi:10.5021/ad.2014.26.1.96

Klack, K., & Carvalho, J. F. de. (2006). Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina TT - Vitamin K: metabolism, sources and interaction with the anticoagulant warfarin. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 46(6), 398–406. doi:10.1590/S0482-50042006000600007

Kreutz, R. (2014). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban – An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. *Current Clinical Pharmacology*, 9(1), 75–83. doi:10.2174/1574884708666131111204658

Kuruvilla, M., & Gurk-Turner, C. (2001). A Review of Warfarin Dosing and Monitoring. *Faridpur Medical College Journal*, 14(1), 305–306. doi:10.3329/fmcj.v13i1.38018

Lesca, C., Boumendjel, S., Boumendjel, M., Hefied, M., Ben Ismail, S., & Bonnefous, D. (2012). Hémostase locale par membrane enduite de cyanoacrylate, après avulsions dentaires sous anticoagulants ou anti-agrégants. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 113(3), 143–147. doi:10.1016/j.stomax.2012.02.006

Lima, N. (2008). Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 24(4), 475–82. Disponível em <http://www.rpmgf.pt/>

Mani, H. (2014). Interpretation of coagulation test results under direct oral anticoagulants. *International Journal of Laboratory Hematology*, 36(3), 261–268. doi:10.1111/ijlh.12235

Marques da Silva, P. (2012). Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(1), 6–16. doi:10.1016/S0870-2551(12)70034-3

Martinaud, C. (2017). Surveillance des anticoagulants oraux directs. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2017(496), 81–88. doi:10.1016/s1773-035x(17)30381-7

Mata, A., Mendonça, C., Caramês, J., Aquino, J., Felino, A., Guerra, F., ... Marques, D. (2018). Normas de orientação clínica dos pacientes hipocoagulados em medicina dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 59(3), 131–139. doi:10.24873/j.rpemd.2018.11.241

Mboup, M. C., Dia, K., Ba, D. M., & Fall, P. D. (2013). Résistance à l’acénocoumarol révélant une mutation faux sens Val66Met de la vitamine K époxyde réductase VKORC1: À propos d’une observation. *Annales de Cardiologie et d’Angéiologie*, 64(1), 59–61. doi:10.1016/j.ancard.2013.08.018

Munch, P., Ethgen-Bonnet, M., Monteiro, M., Wisniewski, S., & Beretz, L. (2007). Hémostase : quels pansements choisir ? *Le Pharmacien Hospitalier*, 42(171), 193–199. doi:10.1016/s0768-9179(07)78196-8

- Nadkarni, A., Oldham, M. A., Howard, M., & Berenbaum, I. (2012). Drug-drug interactions between warfarin and psychotropics: Updated review of the literature. *Pharmacotherapy*, *32*(10), 932–942. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01119
- Norris, L. A. (2003). Blood coagulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *17*(3), 369–383. doi: 10.1053/S1521-6934(03)00014-2
- Nizamaldin, Y., & Samson, J. (2012). Hémostase locale en Chirurgie orale. 2 ème partie: efficacité de la colle de fibrine. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, *18*(3), 193–210. doi:10.1051/mbcb/2012028
- Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*, *58*(5), 515–523. doi:10.4103/0019-5049.144643
- Revel, T. De, & Doghmi, K. (2004). Physiologie de l' hémostase. *EMC-Dentisterie*, *1*, 71–81. doi:10.1016/S1762-5661(03)00007-2
- Ripollés-De Ramón, J., Muñoz-Corcuera, M., Bravo-Llatas, C., & Bascones-Martínez, A. (2014). Aplicación de un gel de ácido tranexámico en pacientes tratados con anticoagulantes orales. *Medicina Clínica*, *143*(11), 484–488. doi:10.1016/j.medcli.2013.07.028
- Rodrigues, E. S., Castilho-Fernandes, A., Covas, D. T., & Fontes, A. M. (2012). Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. *Revista da Universidade do Rio Verde*, *10*(1), 218–233. doi:10.5892/ruvrv.2012.101.218233
- Samama, M. M., Conard, J., Flaujac, C., Combe, S., & Horellou, M. H. (2011). Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. *Journal Des Maladies Vasculaires*, *36*(1), 10–15. doi:10.1016/S0398-0499(11)70002-6
- Sartori, M., & Cosmi, B. (2018). Andexanet alfa to reverse the anticoagulant activity of factor XA inhibitors: A review of design, development and potential place in therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *45*(3), 345–352. doi:10.1007/s11239-018-1617-2

Scarano, A., Murmura, G., Di Cerbo, A., Palmieri, B., Pinchi, V., Mavriqi, L., & Varvara, G. (2013). Anti-hemorrhagic agents in oral and dental practice: An update. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 26(4), 847–854. doi:10.1177/039463201302600402

Schilling, V. R., & García, V. V. (2012). Características farmacodinámicas y farmacocinéticas. Mecanismo de acción de los nuevos anticoagulantes orales. *Medicina Clínica*, 139(2), 10–12. doi:10.1016/S0025-7753(12)70035-0

Siguret, V., Gouin, I., Golmard, J. L., Geoffroy, S., Andreux, J. P., & Pautas, E. (2004). Polymorphismes du cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) et posologie à l'équilibre pour des patients âgés traités par warfarine. *Revue de Medecine Interne*, 25(4), 271–274. doi:10.1016/j.revmed.2003.11.006

Silvestre, J., Thomazinho, F., Sardinha, W. E., Perozin, I. S., & Filho, D. D. M. (2009). Necrose cutânea induzida por antagonistas da vitamina K. *Jornal Vascular Brasileiro*, 8(4), 343–348. Disponível em <http://www.scielo.br/>

Suryanarayan, D., & Schulman, S. (2014). Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants. *Thrombosis Research*, 133(2), 158–166. doi:10.1016/S0049-3848(14)50026-6

Thibault, N., Morrill, A. M., & Willett, K. C. (2016). Idarucizumab for Reversing Dabigatran-Induced Anticoagulation: A Systematic Review. *American Journal of Therapeutics*, 25(3), 1–6. doi:10.1097/MJT.0000000000000460

Tripodi, A. (2009). Tests of Coagulation in Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, 13(1), 55–61. doi:10.1016/j.cld.2008.09.002

Tsolka, P. (2014). Dental Procedures in Patients with Atrial Fibrillation and New Oral Anticoagulants. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 3(2), 85–89. doi:10.15420/aer.2014.3.2.85

Wadhera, R. K., Russell, C. E., & Piazza, G. (2014). Warfarin versus novel oral anticoagulants: How to choose? *Circulation*, *130*(22), 191–193. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010426

Wittkowsky, A. K. (2003). Warfarin and Other Coumarin Derivatives: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Drug Interactions. *Seminars in Vascular Medicine*, *3*(3), 221–230. doi:10.1055/s-2003-44457

Wysowski, D. K., Nourjah, P., & Swartz, L. (2007). Bleeding complications with warfarin use: A prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Archives of Internal Medicine*, *167*(13), 1414–1419. doi:10.1001/archinte.167.13.1414