

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CIRURGIA ORAL EM PACIENTES HIPOCOAGULADOS

Trabalho submetido por
Sacha Suzette Claudine BOUCLY
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CIRURGIA ORAL EM PACIENTES HIPOCOAGULADOS

Trabalho submetido por
Sacha Suzette Claudine BOUCLY
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Nuno Filipe Dourado Laranjeira

julho de 2024

AGRADECIMENTOS

Deixo os meus agradecimentos à Universidade Egas Moniz e a todo o corpo docente por me acompanharem no meu percurso académico e por me permitirem alcançar este diploma.

Ao meu orientador, Professor Nuno Laranjeira, pelo apoio na realização desta monografia.

Aos meus pais, que foram os primeiros a me apoiar e a me incentivar ao longo desta aventura. Sou infinitamente grata pelo amor e carinho que vocês demonstram.

Ao meu irmão, Oscar, o rei da escalada. Tu sempre foste um pilar e agradeço por estares sempre presente. Admiro o interesse e a paixão que tu demonstras em cada uma das áreas que exploras. Boa viagem para a Reunião.

Às minhas irmãs, Sigrid e Sophia, pelo vosso apoio e cumplicidade que não parou de crescer ao longo dos anos e que é tão preciosa para mim.

À minha Salomé, pelos momentos partilhados desde o ensino primário e por todos os que virão. Admiro a tua força de carácter e agradeço o teu apoio ao longo de todos estes anos. O teu humor e alegria de viver sempre foram um grande conforto para mim.

Às minhas amigas, Agathe, Celia e Joséphine, com quem partilhei estes cinco anos maravilhosos em Portugal. Esta experiência não teria sido a mesma sem vocês ao meu lado. Guardo com carinho cada um dos momentos que vivemos juntas.

Ao Sacha, meu cúmplice e parceiro de vida. Tu me impulsionas todos os dias a ser melhor. Obrigada pela tua paciência e bondade. Reconheço a sorte que tenho em te ter ao meu lado e mal posso esperar para começar esta nova vida contigo.

Para terminar, agradeço a toda a minha família, meus primos e primas, meus tios e tias, e meus avós, os que ainda estão presentes e os que já não estão mais.

RESUMO

O aumento do número de pacientes sob antitrombóticos ou com patologias hemorrágicas representa um desafio crescente em cirurgia oral. Estes pacientes apresentam um risco aumentado de complicações hemorrágicas, necessitando de uma gestão perioperatória específica.

Os anticoagulantes orais diretos (DOACs), apesar de recentes, são cada vez mais prescritos, evidenciando a necessidade de recomendações claras para a sua utilização em cirurgia.

Uma avaliação pré-operatória rigorosa, incluindo anamnese, exame clínico e exames complementares, é essencial para avaliar o risco hemorrágico individual. Durante a intervenção, técnicas hemostáticas locais são cruciais para controlar o sangramento. Um acompanhamento pós-operatório rigoroso também é necessário para prevenir e gerir complicações.

A gestão ideal destes pacientes depende de uma colaboração estreita entre os profissionais de saúde e um conhecimento aprofundado dos tratamentos antitrombóticos.

Esta monografia visa esclarecer estes aspetos e fornecer recomendações práticas para a cirurgia oral em pacientes com risco hemorrágico.

Palavras-chave : Cirurgia oral, Hipocoagulação, Antiagregante, Anticoagulação

ABSTRACT

The increasing number of patients on antithrombotic therapy or with bleeding disorders poses a growing challenge in oral surgery. These patients have an increased risk of hemorrhagic complications, requiring specific perioperative management.

Direct oral anticoagulants (DOACs), although recent, are increasingly prescribed, highlighting the need for clear recommendations for their use in surgery.

A rigorous pre-operative assessment, including anamnesis, clinical examination, and additional tests, is essential to assess individual bleeding risk.

During the procedure, local haemostatic techniques are crucial to control bleeding. Rigorous post-operative follow-up is also necessary to prevent and manage complications.

Optimal management of these patients relies on close collaboration between healthcare professionals and a thorough understanding of antithrombotic treatments.

This monograph aims to clarify these aspects and provide practical recommendations for oral surgery in patients at risk of bleeding.

Keywords : Oral surgery, Hypocoagulation, Antiaggregant, Anticoagulation

RÉSUMÉ

L'augmentation du nombre de patients sous antithrombotiques ou atteints de pathologies hémorragiques pose un défi croissant en chirurgie orale. Ces patients présentent un risque accru de complications hémorragiques, nécessitant une gestion péri-opératoire spécifique.

Les anticoagulants oraux directs (DOACs), bien que récents, sont de plus en plus prescrits, soulignant le besoin de recommandations claires pour leur utilisation en chirurgie.

Une évaluation pré-opératoire rigoureuse, incluant anamnèse, examen clinique et examens complémentaires, est essentielle pour évaluer le risque hémorragique individuel. Pendant l'intervention, des techniques hémostatiques locales sont cruciales pour contrôler les saignements. Un suivi post-opératoire rigoureux est également nécessaire pour prévenir et gérer les complications.

La prise en charge optimale de ces patients repose sur une collaboration étroite entre professionnels de santé et une connaissance approfondie des traitements antithrombotiques.

Cette monographie vise à clarifier ces aspects et à fournir des recommandations pratiques pour la chirurgie orale chez les patients à risque hémorragique.

Mots clés : Chirurgie orale, Hypocoagulation, Antiagrégant, Anticoagulation

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
I. INTRODUÇÃO	15
II. DESENVOLVIMENTO	17
1. Hemostasia	17
1.1. Hemostasia primária	17
1.1.1. Adesão plaquetária	17
1.1.2. Ativação plaquetária	18
1.1.3. Agregação plaquetária	18
1.2. Hemostasia secundária	19
1.3. Fibrinólise	21
1.4. Testes de rastreio	22
2. Fenómeno de hipocoagulação	23
2.1. Definição	23
2.2. Patologias hemorrágicas	24
2.2.1. Distúrbios plaquetários	24
2.2.2. Doença de von Willebrand	25
2.2.3. Hemofilias	26
2.3. Tratamentos antitrombóticos	28
2.3.1. Tratamentos antiagregantes	29
2.3.1.1. Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)	29
2.3.1.2. Clopidogrel	30
2.3.1.3. Dipyridamol.....	31
2.3.1.4. Terapia antiplaquetária dupla.....	32
2.3.2. Tratamentos anticoagulantes	33

2.3.2.1.	Varfarina	34
2.3.2.2.	Heparina.....	35
2.3.3.	Novos Antitrombóticos.....	36
2.3.3.1.	Novos Antiagregantes Plaquetários Oraís	37
2.3.3.2.	DOAC.....	38
2.3.4.	Escolha do tratamento	40
2.4.	Fatores de risco	41
2.4.1.	Interações medicamentosas	41
2.4.1.1.	AINEs	42
2.4.1.2.	Prescrições em odontologia	42
2.4.2.	Condições médicas	43
2.4.2.1.	Insuficiência renal.....	43
2.4.2.2.	Insuficiência hepática	45
2.4.3.	Fatores Locais.....	46
2.4.4.	Idade	47
3.	Aplicação em cirurgia oral.....	49
3.1.	Gestão pré-operatória	49
3.1.1.	Avaliação pré-operatória.....	49
3.1.1.1.	Anamnese	49
3.1.1.2.	Exame clínico oral	50
3.1.1.3.	Exames complementares	51
3.1.1.3.1.	Exames radiológicos	51
3.1.1.3.2.	Testes laboratoriais	51
3.1.2.	Avaliação do risco hemorrágico	52
3.1.2.1.	CrITÉrios de avaliação	52
3.1.2.2.	Classificação do risco hemorrágico	53
3.1.2.3.	Modalidade de interrupção	54

3.1.2.3.1.	Antiplaquetários	55
3.1.2.3.2.	AVK.....	57
3.1.2.3.3.	Novos anticoagulantes	59
3.1.3.	Consentimento e agendamento da intervenção	61
3.2.	Gestão perioperatória.....	62
3.2.1.	Anestesia.....	62
3.2.2.	Tempo de operação	63
3.2.3.	Risco hemorrágico perioperatório	63
3.2.4.	Medidas locais de hemostasia.....	64
3.2.4.1.	Medidas clássicas de hemostasia mecânica.....	64
3.2.4.2.	Compressão intrínseca	65
3.2.4.3.	Solução hemostática	66
3.2.4.4.	Compressão extrínseca	67
3.2.4.5.	Meios hospitalares	68
3.3.	Gestão pós-operatória	68
3.3.1.	Orientações para os pacientes	69
3.3.2.	Acompanhamento pós-operatório.....	69
III.	CONCLUSÃO.....	73
IV.	BIBLIOGRAFIA	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 : Mecanismos das diferentes fases da hemostasia. Imagem adaptada de (Reyes Gil, 2019).....	20
Figura 2 : Esquema recapitulativo do mecanismo da hemostasia. Imagem adaptada de (Noris & Galbusera, 2023).....	21
Figura 3 : Esquema recapitulativo dos diferentes distúrbios da coagulação. Imagem adaptada de (Lippi et al., 2012).....	28
Figura 4 : Vias plaquetárias e tratamentos antiplaquetários orais habitualmente utilizados. Imagem adaptada de (Mega & Simon, 2015).....	33
Figura 5 : Curvas de evolução das doses diárias definidas de diferentes anticoagulantes ao longo do tempo. Imagem adaptada de (Ho et al., 2020).....	38
Figura 6 : Mecanismo de ação dos DOACs. Imagem adaptada de (Mega & Simon, 2015).....	39
Figura 7 : Manifestações da região intraoral : Hemorragia submucosa (1), Petéquias no palato (2), Sangramento gengival em um paciente com coagulopatia (3). Imagem adaptada de (Elad et al., 2019).....	50
Figura 8 : Classificação dos procedimentos cirúrgicos orais com base no risco hemorrágico. Tabela adaptada de (Fricain et al., 2015; Mata et al., 2018).....	54
Figura 9 : Diferentes tipos de risco de trombose e hemorragia associados à cirurgia. Imagem adaptada de (Levy et al., 2010).....	55
Figura 10 : Diagrama resumo de medidas para pacientes sob terapêutica antiplaquetária e antiplaquetária dupla em cirurgias. Figura adaptada de (Fricain et al., 2015).....	57
Figura 11 : Diagrama resumo de medidas para pacientes sob varfarina em cirurgias. Figura adaptada de (Lockhart et al., 2003).....	59
Figura 12 : Diagrama resumo de medidas para pacientes sob DOACs em cirurgias. Figura adaptada de (Curto et al., 2017 ; Dézsi et al., 2017 ; Fricain et al., 2015).....	61
Figura 13 : Imagem antes (1) e depois (2) do controle de sangramento com o uso de ácido tranexâmico. Imagem adaptada de (Flanagan, 2015).....	67
Figura 14 : Colocação de uma goteira de compressão de silicone após uma extração dentária, com utilização de oxigelulose e suturas. Imagem adaptada de (Boukais et al., 2010).....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP : Antiagregantes plaquetários
AAV : Vírus adeno-associado
ADP : Adenosina difosfato
AINE : Anti-inflamatórios não esteróides
AMP : Adenosina monofosfato cíclico
AT : Antitrombina
ATP : Adenosina trifosfato
AVC : Acidente vascular cerebral
AVK : Antagonista da vitamina K
COX : Enzima cicloxigenase
COX-1 : Ciclo-oxigenase 1
CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4
D : Dia
DOAC : Direct oral anticoagulants
F : Fator
G : Gauge
G_x : Proteína G
GP : Glicoproteína
HBPM : Heparinas de baixo peso molecular
HNF : Heparinas não fracionadas
INR : Índice internacional normalizado
IP : Índice de placa
IRC : Insuficiência renal crônica
IV : Intravenosa
mg : Miligramas
min : Minutos
PAR : Recetor ativado por proteases
PC : Proteína C
P-gp : P-glycoprotein
PPD : Profundidade das bolsas periodontais
PTTa : Tempo de tromboplastina parcial ativada

PTT : Tempo de tromboplastina parcial
SCA : Síndrome coronária aguda
TAC : Terapia anticoagulantes
TAG : Terapia antiagregantes plaquetários
TF : Fator tecidual
TFPI : Inibidor da via do fator tecidual
TP : Tempo de protrombina
TP-R : Recetor de tromboxano prostanóide
TXA : Ácido tranexâmico
TXA2 : Tromboxano A2
TXS : Sintase do tromboxano A2
VWF : Fator de von Willebrand
5-HT2A : Recetor de serotonina 2A

I. INTRODUÇÃO

Em medicina dentária, a abordagem do dentista deve ser multidisciplinar, tendo em consideração diversos fatores para fornecer a estratégia terapêutica mais adequada. Seja em práticas comuns ou em casos mais complexos, como na cirurgia oral, é essencial gerir bem estes pacientes. O cuidado deve ser individualizado e personalizado, adaptado à história clínica do paciente e aos procedimentos a serem realizados (Fricain et al., 2015).

Com o aumento da população mundial, o envelhecimento da população e os estilos de vida atuais, o número de pessoas recorrendo a terapias antiplaquetárias e anticoagulantes aumentou consideravelmente. De facto, a sua prevalência continua a crescer, tornando esta questão ainda mais relevante. Portanto, é imperativo que os médicos dentistas estejam bem informados sobre estes tratamentos e saibam como geri-los, especialmente durante intervenções cirúrgicas (Curto et al., 2017 ; Mahmood et al., 2020 ; Mega & Simon, 2015).

A cirurgia dentária em pacientes sob medicação anticoagulante é comum, mas seu manejo tem sido controverso devido aos primeiros relatos de sangramentos graves nestes indivíduos. De facto, a cirurgia dentária é invasiva e potencialmente hemorrágica. Assim, em pacientes sob tratamento antitrombótico, o risco de sangramento associado a estes procedimentos é particularmente preocupante. Seja uma intervenção com baixo risco de sangramento ou um procedimento mais invasivo, um protocolo completo deve ser elaborado para orientar todo o processo, desde a fase pré-operatória até ao acompanhamento pós-operatório do paciente (Fricain et al., 2015 ; Perry et al., 2007).

O interesse será, primeiramente, entender os mecanismos da hemostasia e, em seguida, familiarizar-se com essas terapias para abordar de forma mais clara e tranquila a cirurgia oral (Johnny, 2021).

Além dos agentes antitrombóticos, outros fatores podem afetar diretamente a coagulação e/ou interagir com estes medicamentos. Na prática diária, também podemos encontrar pacientes com anormalidades constitucionais da hemostasia, mais ou menos graves (doença de von Willebrand, hemofilia, etc.). Essas patologias exigem a implementação

de protocolos específicos em colaboração próxima com o médico especialista em hemostasia antes de considerar a realização de procedimentos cirúrgicos (CH, 2013).

O objetivo desta monografia é compreender os mecanismos subjacentes da hipocoagulação, bem como o funcionamento das terapias antiagregantes e anticoagulantes. Um ponto importante é explicar, passo a passo, os procedimentos a serem seguidos na cirurgia oral quando confrontados com essa condição. O aumento da sua prevalência tem suscitado um interesse crescente na área médica, especialmente entre os médicos dentistas, tornando imperativa uma gestão adequada destes pacientes.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Hemostasia

A hemostasia é o conjunto de mecanismos desencadeados pelos vasos sanguíneos em resposta a um estímulo. A tríade de Virchow descreve os três principais estímulos: lesão endotelial vascular, estase sanguínea (desaceleração ou paragem do fluxo sanguíneo) e estado de hipercoagulabilidade (formação inadequada de coágulos) (Ding et al., 2022).

A hemostasia é composta por três etapas distintas, mas interdependentes, que, em caso de lesão endotelial, permitem a interrupção da hemorragia e a completa reparação da lesão.

1.1. Hemostasia primária

Em primeiro lugar, entra em ação a hemostasia primária. Este mecanismo, com duração típica de três a cinco minutos, tem como objetivo final a formação de um trombo plaquetário, também conhecido como "tampão plaquetário". Este trombo atua como uma barreira inicial para a reparação da lesão vascular e a interrupção do sangramento.

Os principais intervenientes nesta fase inicial são as plaquetas, pequenas células anucleadas derivadas dos megacariócitos e produzidas na medula óssea.

As plaquetas desempenham um papel crucial na resposta a uma lesão vascular, contribuindo para a atenuação da inflamação, a regulação da hemostasia, a cicatrização da pele e a imunidade inata (Holinstat, 2017 ; Jurk & Kehrel, 2005).

A formação do trombo plaquetário ocorre em três etapas distintas, cada uma envolvendo diversos componentes celulares, vasculares e sanguíneos (De Revel & Doghmi, 2004).

1.1.1. Adesão plaquetária

Após uma lesão, a parede vascular liberta macromoléculas, produtos do metabolismo endotelial. A interação destas moléculas constitui a adesão plaquetária. Entre elas, encontramos o colagénio, o fator de von Willebrand (VWF), a laminina, a fibronectina e a trombospondina (Broos et al., 2011).

As propriedades estruturais do colagénio desempenham um papel fundamental na resistência das paredes vasculares, enquanto as suas funções adesivas contribuem para prevenir perdas de sangue em caso de lesão vascular (Manon-Jensen et al., 2016).

O colagénio liga-se ao fator de von Willebrand, uma proteína sanguínea essencial no processo de coagulação, através dos seus recetores de glicoproteína GPIIb. Juntos, promovem a adesão das plaquetas às células endoteliais e desencadeiam uma cascata de reações metabólicas que ativam estas plaquetas (Tanaka et al., 2009).

1.1.2. Ativação plaquetária

A ativação plaquetária é marcada por uma mudança morfológica: de células planas e discoides, as plaquetas transformam-se em células densas e esféricas (Fredenburgh & Weitz, 2018).

Este processo é desencadeado pela ativação de grânulos contidos nas plaquetas. Estes grânulos fundem-se com a membrana plasmática das plaquetas, libertando o seu conteúdo no espaço extracelular e causando uma modificação na sua estrutura. Este fenómeno é mediado pelo ATP e pelos iões cálcio libertados do citoplasma das células endoteliais (Holinstat, 2017).

Cada uma destas plaquetas ativadas liga-se às outras, formando um agregado plaquetário.

1.1.3. Agregação plaquetária

A agregação plaquetária corresponde à etapa final da hemostasia primária. Durante esta etapa, as plaquetas ativadas unem-se para formar um agregado plaquetário. Esta ligação é facilitada pela molécula de adesão GP IIb-IIIa, que, ao associar-se ao fibrinogénio e ao fator de von Willebrand (VWF), forma uma rede de agregados ou pontes interplaquetárias (De Revel & Doghmi, 2004).

Durante a hemostasia primária, as plaquetas também se associam a fatores de coagulação, como os fatores FVIII e FX, que se ligam ao recetor GPIIb das plaquetas através do fator VWF, e o fator FV, libertado pelos grânulos plaquetários (Fredenburgh & Weitz, 2018 ; Tanaka et al., 2009).

Após esta etapa, inicia-se a segunda fase da hemostasia, conhecida como hemostasia secundária.

1.2. Hemostasia secundária

A fase de hemostasia secundária, com duração típica de cinco a dez minutos, corresponde ao processo de coagulação sanguínea. O seu papel é fortalecer o trombo plaquetário formado anteriormente.

A principal protagonista desta etapa é a trombina, responsável pela conversão do fibrinogénio em fibrina (Tanaka et al., 2009).

A formação de fibrina confere insolubilidade às células no plasma sanguíneo, contribuindo assim para a ancoragem do trombo na lesão vascular.

No início da hemostasia secundária, a trombina (FIIa) encontra-se na forma de protrombina (FII), a sua forma inativa. Durante uma lesão endotelial, a tromboplastina (fator tecidual presente na lesão vascular) liga-se à protrombina circulante (FII), desencadeando uma série de reações denominada cascata de coagulação (Tanaka et al., 2009).

A cascata de coagulação inicia-se com a associação do fator tecidual (TF) (também conhecido como fator III ou tromboplastina) com o fator VII, formando o complexo FVII-TF. Esta união leva à ativação do fator X, transformando-o em fator Xa. Este último, em conjunto com a protrombinase, cliva a protrombina (FII), gerando a trombina (FIIa).

A trombina, por sua vez, converte o fibrinogénio em fibrina, marcando o fim da cascata de coagulação. A combinação dos fatores de coagulação e da rede de fibrina permite a consolidação do coágulo previamente formado (De Revel & Doghmi, 2004).

A trombina é multifuncional. A mesma contribui para a resposta pró-coagulante através da formação de fibrina, como mencionado anteriormente, mas também desempenha funções anticoagulantes, anti-inflamatórias e atua na reparação tecidual e na ativação plaquetária (Al-Amer, 2022 ; Dutt & Toh, 2008).

Após a formação do trombo, um mecanismo fisiológico entra em ação para manter um nível constante de trombina. A regulação do sistema hemostático envolve dois processos: a pró-coagulação e a anticoagulação, ambos regulados pela trombina.

No início da hemostasia secundária, a trombina interage com as plaquetas, ativando os fatores de coagulação FXI, FVIII e FV. Cada um destes fatores desempenha um papel crucial na manutenção da atividade pró-coagulante e na estabilização do coágulo de fibrina (Lippi et al., 2012 ; Tanaka et al., 2009).

Além disso, a trombina liga-se à trombosmodulina para ativar a proteína C (PCa), com a qual se associa para preservar o equilíbrio da rede de fibrina (Dutt & Toh, 2008 ; Marar et al., 2022).

No entanto, um excesso de trombosmodulina pode levar à superprodução de trombina e à coagulação excessiva. Duas moléculas podem contrabalançar este fenómeno: a antitrombina (AT) e a proteína C (PC).

A antitrombina é um inibidor da protease da serina, ou seja, uma proteína anticoagulante que atua principalmente sobre a trombina e o fator Xa (Dutt & Toh, 2008).

Da mesma forma, a ativação da proteína C pela trombina gera uma resposta anticoagulante, inativando os fatores FVa e FVIIIa e, conseqüentemente, retardando a produção de trombina.

Em conjunto, a antitrombina e a proteína C compensam a pró-coagulação, incluindo a hipercoagulação, e regulam o sistema de coagulação sanguínea (Al-Amer, 2022).

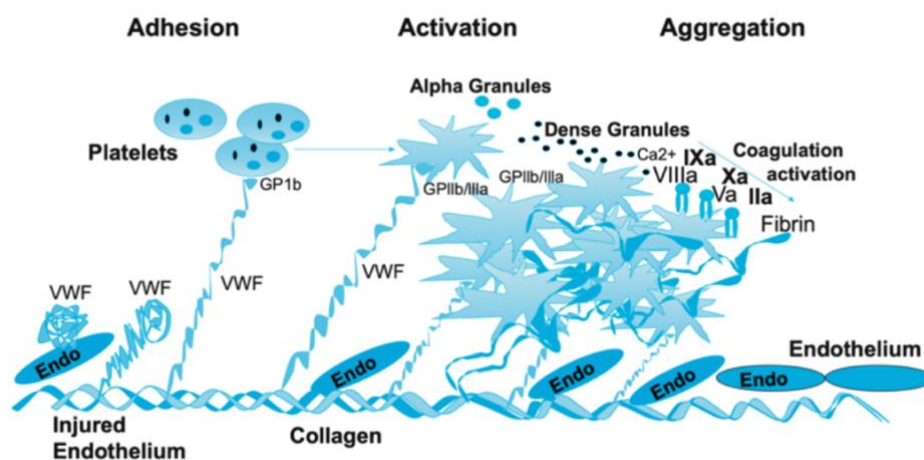


Figura 1 : Mecanismos das diferentes etapas da hemostasia. Imagem adaptada de (Reyes Gil, 2019).

1.3. Fibrinólise

Após a cicatrização do vaso sanguíneo, ocorre um último fenômeno fisiológico: a fibrinólise. A fibrinólise permite a dissolução do coágulo de fibrina e, conseqüentemente, a restauração da permeabilidade da parede vascular (De Revel & Doghmi, 2004).

O objetivo da fibrinólise é regular a produção de fibrina e a ativação dos trombos, atuando assim no processo de reparação (Chapin & Hajjar, 2015).

A fibrinólise é mediada por várias enzimas e um conjunto de atividades metabólicas (Brummel-Ziedins & Mann, 2018 ; Chapin & Hajjar, 2015).

A atividade fibrinolítica pode ocorrer tanto na superfície de um trombo contendo fibrina como em células que expressam recetores específicos para a fibrinólise (Chapin & Hajjar, 2015).

O processo inicia-se com o plasminogénio, uma molécula expressa na superfície da fibrina através de recetores específicos. Com a ajuda de ativadores, o plasminogénio, inicialmente inativo, torna-se ativo, gerando a plasmina, a molécula central da fibrinólise. A plasmina ativada é responsável pela degradação do trombo e pela lise da rede de fibrina. Os produtos desta lise são eliminados na circulação sanguínea e no sistema hepático (De Revel & Doghmi, 2004).

Desta forma, a fibrinólise e o sistema de coagulação atuam em conjunto ao longo da hemostasia para alcançar o equilíbrio ideal e garantir a estabilidade do coágulo de fibrina, permitindo a reparação progressiva da lesão vascular (Lippi et al., 2012).

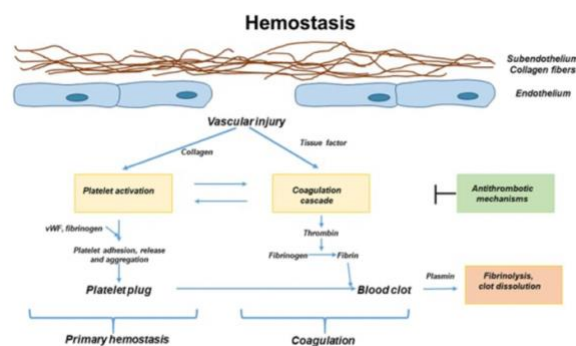


Figura 2 : Esquema recapitulativo do mecanismo da hemostase. Imagem adaptada de (Noris & Galbusera, 2023).

1.4. Testes de rastreio

Qualquer anomalia ou controlo anormal do nível hemorrágico deve ser investigado. Diferentes testes podem ser realizados de acordo com as análises pretendidas. Os distúrbios de coagulação podem ser adquiridos ou hereditários e podem afetar a hemostasia primária, secundária e o sistema de coagulação (Lippi et al., 2012). Para um diagnóstico preciso é fundamental analisar o historial clínico do paciente, incluindo antecedentes familiares e pessoais, para orientar os testes da forma mais adequada (De Revel & Doghmi, 2004).

Na fase de hemostasia primária, em caso de suspeita de trombocitopenia (anomalia no número de plaquetas), é necessário verificar a contagem de plaquetas.

Em casos de distúrbios da função plaquetária (anomalia na função plaquetária), pode ser necessário avaliar o tempo de sangramento, especialmente em casos de trombopatias, para identificar a origem do distúrbio hemorrágico. A patologia associada ao défice varia consoante a localização do problema, seja na parede vascular, no fator de von Willebrand ou nas plaquetas (De Revel & Doghmi, 2004).

Os distúrbios da hemostasia primária geralmente manifestam-se através de hematomas ou sangramento excessivo após traumatismos menores ou procedimentos dentários ou cirúrgicos (Cheves et al., 2021 ; Lippi et al., 2012).

Durante a hemostasia secundária, dois testes são frequentemente utilizados em caso de anomalias de coagulação: o tempo de protrombina (TP) ou tempo de Quick e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Estes testes permitem analisar o tempo de coagulação do plasma sanguíneo.

No tempo de protrombina (TP), o plasma entra em contacto com a tromboplastina e explora todos os fatores da via extrínseca. Assim, é sensível a uma deficiência nos fatores VII, X e V ou a uma diminuição na concentração de protrombina, especialmente observada em tratamentos com antagonistas da vitamina K.

No tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o plasma entra em contacto com a cefalina e é sensível a uma redução na concentração de trombina. O TTPa explora os fatores da via intrínseca (De Revel & Doghmi, 2004 ; Tanaka et al., 2009).

Um aumento no tempo de protrombina ou no tempo de tromboplastina parcial ativada pode indicar um distúrbio hemorrágico ou a administração de anticoagulantes (Johnny, 2021).

Em caso de terapia anticoagulante, o TP é expresso através do INR (Índice Internacional Normalizado) (De Revel & Doghmi, 2004).

Os distúrbios da hemostasia secundária geralmente resultam em sangramento profundo, principalmente nos músculos ou articulações (Lippi et al., 2012).

Quanto à fibrinólise, existem duas formas de detetar um distúrbio: através da dose de fibrinogénio ou pela avaliação do tempo de trombina. O tempo de trombina corresponde ao tempo de coagulação de um plasma, ou seja, de um coágulo de fibrina, após a adição de trombina. Um tempo de trombina prolongado, acima dos valores normais, indica uma anomalia no fibrinogénio (De Revel & Doghmi, 2004).

No caso de hipofibrinólise, geralmente ocorre trombose. Por outro lado, a hiperfibrinólise manifesta-se como uma tendência hemorrágica.

Tal como os distúrbios de coagulação, os distúrbios de fibrinólise podem ser hereditários ou adquiridos (Chapin & Hajjar, 2015).

2. Fenómeno de hipocoagulação

2.1. Definição

A hipocoagulação é classificada como uma coagulopatia, ou seja, uma doença causada por distúrbios da coagulação sanguínea, que pode resultar em sangramentos contínuos ou incontroláveis.

Diferentes patologias, classificadas como congénitas ou adquiridas, podem ser responsáveis por estes distúrbios (Lippi et al., 2012).

A hipocoagulação pode ser causada por um defeito em qualquer etapa da hemostasia ou pelo uso de medicamentos anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários (Lippi et al., 2012).

2.2. Patologias hemorrágicas

As alterações hemorrágicas apresentam diferentes etiologias, podendo ser de natureza hereditária, adquirida ou medicamentosa, como explicado anteriormente (Fricain, 2017).

As patologias hemorrágicas são geralmente classificadas com base na sua manifestação durante a hemostasia primária ou secundária.

Na hemostasia primária, encontramos distúrbios plaquetários e a doença de von Willebrand, que podem ser congênitos ou adquiridos (Lippi et al., 2012).

Na hemostasia secundária, a natureza da patologia varia de acordo com o fator de coagulação afetado. Além da doença de von Willebrand, também encontramos distúrbios hereditários como a hemofilia (Fricain, 2017 ; Johnny, 2021 ; Singh et al., 2018).

Cada uma destas patologias terá um impacto significativo no mecanismo global da hemostasia, predispondo a sangramentos, especialmente durante procedimentos cirúrgicos. Portanto, ao lidar com um paciente com doença hemorrágica e antes de qualquer cirurgia, é fundamental avaliar o risco de sangramento e identificar a sua origem, de forma a minimizar o risco de complicações (Fricain, 2017).

2.2.1. Distúrbios plaquetários

As plaquetas podem apresentar anomalias qualitativas e/ou quantitativas, mais comumente denominadas trombocitopenias, quando há um número insuficiente de plaquetas, e trombopatias, quando há um defeito na função plaquetária (Fricain, 2017).

A trombocitopenia corresponde a uma baixa contagem de plaquetas no sangue (<150 g/L), que pode ser causada por produção insuficiente, eliminação acelerada ou uso de medicamentos (Johnny, 2021).

As trombocitopenias adquiridas são mais frequentes, enquanto as congénitas são mais raras e persistem ao longo do tempo.

Uma trombocitopenia pode indicar a presença de uma condição médica ou patologia subjacente mais complexa, justificando a realização dos diversos testes laboratoriais

mencionados anteriormente e a importância de um diagnóstico preciso (Lippi et al., 2012).

O defeito na função plaquetária ("trombopatia") é caracterizado por um tempo de sangramento prolongado e pode ocorrer isoladamente ou em associação com trombocitopenia. Nos testes laboratoriais, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) são normais, ou seja, a coagulação não é afetada. Este tipo de defeito adquirido é especialmente frequente em pacientes com insuficiência renal (Lippi et al., 2012).

2.2.2. Doença de von Willebrand

A doença de von Willebrand é causada por uma anomalia estrutural, funcional ou quantitativa do fator von Willebrand (VWF) (Lippi et al., 2012).

Esta patologia pode manifestar-se tanto durante a hemostasia primária quanto secundária, uma vez que o fator von Willebrand desempenha um papel crucial em ambas as etapas, permitindo a ligação das plaquetas entre si durante a hemostasia primária e a ativação e transporte do fator VIII durante a hemostasia secundária (Fricain, 2017 ; Lippi et al., 2012).

A doença de von Willebrand pode ser hereditária ou adquirida. Com uma prevalência estimada entre 1:100 e 1:10000, é considerada o distúrbio de coagulação hereditário mais comum (Lippi et al., 2012 ; Singh et al., 2018).

Esta patologia apresenta três tipos de deficiências. O tipo 1, o mais comum, é caracterizado por uma diminuição parcial na quantidade do fator von Willebrand, representando cerca de 70% dos casos. O tipo 2 é definido por uma deficiência qualitativa e subdivide-se em quatro subtipos, cada um caracterizado por alterações qualitativas específicas no VWF. O tipo 3, o mais grave, distingue-se pela ausência total do fator von Willebrand (Fricain, 2017 ; Lippi et al., 2012).

Do ponto de vista clínico, a doença de von Willebrand manifesta-se por diversos sintomas, embora a maioria seja leve. Os pacientes afetados geralmente apresentam alterações cutâneas e mucosas, como equimoses ou hemorragia gengival, além de sangramentos leves após cirurgias (Fricain, 2017 ; Lippi et al., 2012).

O principal tratamento proposto para pacientes com doença de von Willebrand é a administração de desmopressina, que promove a liberação de VWF e corrige a deficiência existente (Saville & Brown, 2007).

Em caso de cirurgia, um plano de tratamento individualizado é estabelecido. A desmopressina é frequentemente administrada no pré-operatório, por via intravenosa ou intranasal. Se o tratamento com desmopressina não for eficaz, pode ser administrado um concentrado purificado de VWF por via intravenosa (Bhardwaj et al., 2018 ; Fricain, 2017).

Para prevenir sangramentos durante a cirurgia, pode ser aplicada cola de fibrina entre os pontos de sutura. No pós-operatório, o ácido tranexâmico pode ser prescrito (Fricain, 2017 ; Lippi et al., 2012).

2.2.3. Hemofilias

A hemofilia é uma patologia hemorrágica hereditária causada pela ausência de um fator de coagulação (Nathwani, 2022).

Existem dois tipos: a hemofilia A e a hemofilia B.

A hemofilia A, a forma mais comum, afeta 80% dos pacientes e ocorre principalmente em homens, com uma incidência de 1 caso a cada 10.000 nascimentos. É caracterizada pela ausência do fator VIII (Kruse-Jarres et al., 2017).

A hemofilia B é menos comum, com uma incidência de 1 caso a cada 30.000 nascimentos masculinos, e resulta da ausência do fator IX (Lippi et al., 2012 ; Saville & Brown, 2007).

Para determinar se uma doença é hereditária, como no caso da hemofilia, o paciente deve ser submetido a uma anamnese detalhada sobre histórico de hemorragias e a exames complementares, incluindo contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e dosagem de fibrinogênio (Cheves et al., 2021).

Em pacientes hemofílicos, o fator tecidual é expresso em baixa quantidade, resultando na rápida inibição da coagulação, mediada pela antitrombina e pelo TFPI (inibidor da via do fator tecidual). Esta deficiência leva a hemorragias espontâneas, incluindo sangramentos

nos músculos e nas articulações, denominados hemartroses (Saville & Brown, 2007 ; Tanaka et al., 2009).

A principal consequência da ausência de um fator de coagulação é a diminuição na produção de trombina, impedindo a formação adequada do coágulo sanguíneo. Isso resulta num trombo instável, que pode levar a sangramentos prolongados, sem aumento da sua intensidade (Lippi et al., 2012 ; Saville & Brown, 2007).

Devido ao elevado risco de hemorragia em pessoas com hemofilia, é contraindicada a prática de desportos de contacto e a toma de medicamentos anticoagulantes como a aspirina ou outros antiagregantes plaquetários (Fricain, 2017).

Para controlar os riscos de hemorragia em pacientes hemofílicos, podem ser utilizados diversos tratamentos. O uso de agentes hemostáticos é altamente recomendado, especialmente na fase pré-operatória de uma cirurgia.

A prescrição de desmopressina pode ser considerada, embora a sua utilidade seja limitada em pacientes com hemofilia A, pois aumenta a produção do fator VIII no organismo (Bhardwaj et al., 2018 ; Kruse-Jarres et al., 2017).

No entanto, a prescrição de desmopressina é limitada e pode não ser adequada para todos os pacientes hemofílicos, especialmente em casos agudos de hemofilia A e B. Nestas situações, pode-se recorrer à terapia de substituição, que envolve a administração direta de concentrados dos fatores VIII e IX. Esta terapia apresenta diversas vantagens, como a restauração da hemostasia, o controlo de sangramentos e a baixa probabilidade de reações adversas autoimunes (Bhardwaj et al., 2018 ; Nathwani, 2022).

Recentemente, surgiu uma abordagem terapêutica inovadora, a terapia génica. Este procedimento envolve a injeção única de um vírus adeno-associado (AAV) geneticamente modificado, que liberta os fatores VIII e IX no fígado, induzindo a sua secreção e síntese na corrente sanguínea. O objetivo é reduzir os episódios hemorrágicos e proporcionar um tratamento a longo prazo (Bhardwaj et al., 2018 ; Kruse-Jarres et al., 2017 ; Nathwani, 2022).

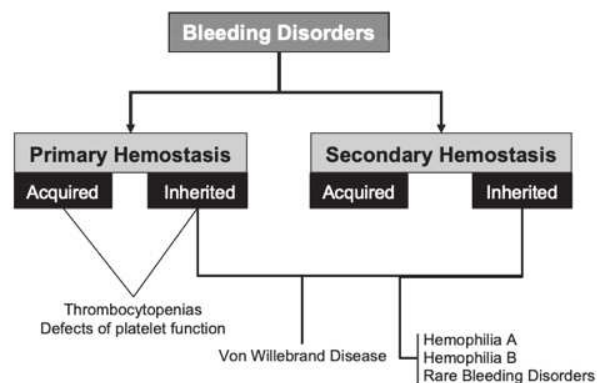


Figura 3 : Esquema recapitulativo dos diferentes distúrbios da coagulação. Imagem adaptada de (Lippi et al., 2012).

2.3. Tratamentos antitrombóticos

O fenómeno de hipocoagulação também pode ser resultante do uso de tratamento antitrombótico.

O principal objetivo dos tratamentos antitrombóticos é prevenir a formação de coágulos sanguíneos nos vasos, reduzindo o risco de eventos graves como tromboembolismo venoso ou acidente vascular cerebral. Para isso, atuam nos principais intervenientes na formação do coágulo, nomeadamente as plaquetas e/ou os fatores de coagulação. A principal consequência da utilização de antitrombóticos é um aumento significativo no risco de sangramentos (Mega & Simon, 2015).

Estes episódios de sangramento prolongado após a administração de medicamentos são denominados coagulopatias adquiridas (Lockhart et al., 2003).

Os tratamentos antitrombóticos são divididos em duas categorias: antiagregantes plaquetários (AAP) e anticoagulantes (AC).

Com o aumento da população mundial, observa-se um crescimento no número de pessoas que recorrem à terapia antiplaquetária e anticoagulante, que agora se encontram entre os medicamentos mais prescritos globalmente. Deste modo, é fundamental que os médicos dentistas estejam bem informados sobre estes tratamentos e saibam como geri-los, especialmente durante procedimentos cirúrgicos (Curto et al., 2017 ; Mahmood et al., 2020 ; Mega & Simon, 2015).

2.3.1. Tratamentos antiagregantes

Os antiagregantes plaquetários são prescritos principalmente para pacientes com doenças cardiovasculares.

Antes de qualquer prescrição, é fundamental avaliar a função plaquetária do paciente, realizar testes genéticos e avaliar o risco isquêmico, de forma a orientar a gestão do paciente e otimizar o tratamento (Gelbenegger & Gilma, 2022).

Os tratamentos antiagregantes têm como alvo as vias de ativação e agregação plaquetária. As principais vias visadas são a síntese de tromboxano A₂, conhecido pelas suas propriedades antiagregantes, e a via da trombina, durante a ativação plaquetária. No que diz respeito à agregação plaquetária, os antiagregantes atuam sobre as integrinas α IIb β 3 (GPIIb/IIIa), impedindo as interações entre plaquetas, essenciais para a formação do coágulo sanguíneo (Coller & Shattil, 2008 ; Gelbenegger & Gilma, 2022 ; Rucker & Dhamoon, 2024).

Os antiplaquetários mais comuns incluem a aspirina, o clopidogrel, o dipiridamol, o prasugrel e os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) (Gelbenegger & Gilma, 2022 ; Neuenfeldt et al., 2021).

2.3.1.1. Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

O ácido acetilsalicílico, mais conhecido como aspirina, pertence à família dos analgésicos. Além das suas propriedades analgésicas (alívio da dor), a aspirina também é conhecida por ter efeitos antipiréticos, anti-inflamatórios e, mais recentemente descobertos, antiplaquetários.

A aspirina é frequentemente utilizada na prevenção secundária de doenças cardiovasculares (Floyd & Ferro, 2015 ; Montinari et al., 2019).

Uma vantagem importante da aspirina é a sua capacidade de atuar em baixas doses, exercendo a sua ação antiplaquetária sem perturbar os mecanismos circundantes, como a síntese de prostaciclina, conhecida pelos seus efeitos vasodilatadores e antiagregantes plaquetários.

Ao administrar uma dose de 80 mg de aspirina, as plaquetas podem ser inativadas até à chegada de um novo ciclo, ou seja, aproximadamente 7 a 10 dias. No entanto, a renovação plaquetária ocorre de forma contínua, garantindo uma produção constante de plaquetas. Assim, após a administração de uma dose de aspirina, a hemostasia retorna a um valor quase normal após apenas 2 a 3 dias (Lockhart et al., 2003 ; Mega & Simon, 2015 ; Montinari et al., 2019).

Do ponto de vista bioquímico, a aspirina inibe a síntese de tromboxano A2, levando a um aumento no tempo de sangramento. Este mecanismo ocorre através da inativação irreversível da enzima COX-1 pela aspirina, impedindo a conversão do ácido araquidónico em tromboxano A2. Como consequência, a ativação plaquetária é interrompida, inibindo a agregação plaquetária (Lockhart et al., 2003).

Além do tromboxano A2, que desempenha um papel importante nos eventos pró-trombóticos, a aspirina atua de forma não seletiva, afetando outros metabolitos derivados do ácido araquidónico, como os prostanoídes, presentes em tecidos não plaquetários.

Os prostanoídes são encontrados nos sistemas renal, cardíaco e gastrointestinal. A inibição destes prostanoídes pela aspirina pode ter efeitos adversos significativos, afetando todo o organismo, como insuficiência renal, distúrbios gastrointestinais ou insuficiência cardíaca.

Estes diferentes distúrbios levaram à busca por soluções alternativas e novas formulações farmacológicas capazes de atuar em outras vias, mais seguras e menos prejudiciais para o paciente (Floyd & Ferro, 2015).

2.3.1.2. Clopidogrel

O clopidogrel pertence à família das tienopiridinas, a segunda categoria de antiplaquetários mais utilizada. Ele oferece uma proteção superior à aspirina na prevenção de eventos tromboembólicos, especialmente em casos de recorrência de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e doenças vasculares periféricas (Mahmood et al., 2020).

O clopidogrel atua como um inibidor irreversível da agregação plaquetária, bloqueando a via do ADP (essencial na ativação plaquetária) através da inibição do recetor purinérgico P2Y12. Este recetor desempenha um papel crucial na hemostasia primária e em eventos

trombóticos, tornando-o um alvo terapêutico importante para tratamentos antitrombóticos (Nylander & Schulz, 2016).

O clopidogrel é considerado um pró-fármaco, ou seja, necessita de biotransformação para se tornar ativo (Floyd & Ferro, 2015 ; Mega & Simon, 2015).

A dose de administração do clopidogrel é de uma dose diária. Após a ingestão, o efeito antiplaquetário inicia-se duas horas após a administração, mas a inibição desejada da função plaquetária só ocorre após 5 a 7 dias, desde que a posologia tenha sido respeitada (Mega & Simon, 2015).

No entanto, o clopidogrel apresenta algumas limitações, nomeadamente a heterogeneidade da resposta entre os pacientes. A eficácia do clopidogrel pode variar significativamente de indivíduo para indivíduo, sendo muito eficaz em alguns e causando efeitos adversos em outros.

Esta variabilidade pode ser influenciada por fatores externos, como o ambiente e outros medicamentos, bem como por fatores intrínsecos, como diferenças genéticas. Portanto, a prescrição de clopidogrel deve ser feita com cautela, especialmente em pacientes com stents ou que sofrem de síndrome coronária aguda (Mega & Simon, 2015).

2.3.1.3. Dipyridamol

O dipyridamol é um antiplaquetário que pode ser administrado por via oral ou intravenosa, frequentemente recomendado em pacientes para os quais a aspirina é contraindicada. Este desempenha um papel na prevenção de acidentes vasculares cerebrais e tem uma ação mais potente do que a aspirina (Lockhart et al., 2003).

O dipyridamol atua principalmente aumentando os efeitos cardiovasculares da adenosina, um potente vasodilatador. Ao favorecer a ação da adenosina nos recetores A₂ das plaquetas, inibe a agregação plaquetária, reduzindo a libertação de mediadores pró-agregantes como o ADP e o tromboxano A₂. Além disso, o dipyridamol inibe a fosfodiesterase plaquetária, levando a um aumento na produção de mediadores antiagregantes como o AMPc plaquetário (Mega & Simon, 2015).

No entanto, o seu efeito é de curta duração, pois apenas 24 horas após a interrupção da administração, o dipiridamol já não tem efeito sobre a fosfodiesterase. Além disso, o seu efeito antiplaquetário é menos pronunciado do que o da aspirina, o que explica por que a aspirina e o clopidogrel continuam a ser os antiplaquetários mais prescritos (Mahmood et al., 2020).

2.3.1.4. Terapia antiplaquetária dupla

As principais contraindicações e efeitos adversos dos antiplaquetários estão relacionados ao risco hemorrágico. No entanto, apesar deste risco e dada a elevada incidência de eventos trombóticos nas patologias para as quais estes fármacos são prescritos, por vezes é aconselhável optar pela combinação de vários antiplaquetários, designada por terapia antiplaquetária dupla (Akhtar & Baber, 2024).

A terapia antiplaquetária dupla apresenta inúmeras vantagens. Estudos demonstram que esta abordagem resulta em melhores resultados a curto prazo do que a monoterapia antiplaquetária, uma vez que a combinação de dois antiplaquetários potencia significativamente os efeitos desejados num curto espaço de tempo (Moustafa & Testai, 2022).

A aspirina, por exemplo, apresenta a vantagem de poder ser combinada com outros antiplaquetários. É frequente a associação da aspirina ao clopidogrel ou ao dipiridamol na prevenção secundária de acidentes vasculares cerebrais em pacientes que já sofreram um AVC isquémico não cardioembólico. A aspirina e o clopidogrel atuam em vias complementares da agregação plaquetária, resultando em efeitos sinérgicos quando combinados (Mahmood et al., 2020 ; Moustafa & Testai, 2022).

A aspirina também pode ser associada a anticoagulantes, como o rivaroxabano, um anticoagulante oral direto, para potenciar os efeitos antitrombóticos desejados, confirmando assim os benefícios da aspirina no tratamento de doenças cardiovasculares (Montinari et al., 2019).

Esta estratégia terapêutica é proposta apenas para grupos específicos de pacientes e, quando utilizada por mais de 30 dias, pode resultar em sangramento grave (Moustafa & Testai, 2022).

A terapia antiplaquetária dupla deve, portanto, ser cuidadosamente monitorizada, avaliando previamente os riscos trombóticos e hemorrágicos antes de qualquer decisão terapêutica (Espinola-Klein, 2022).

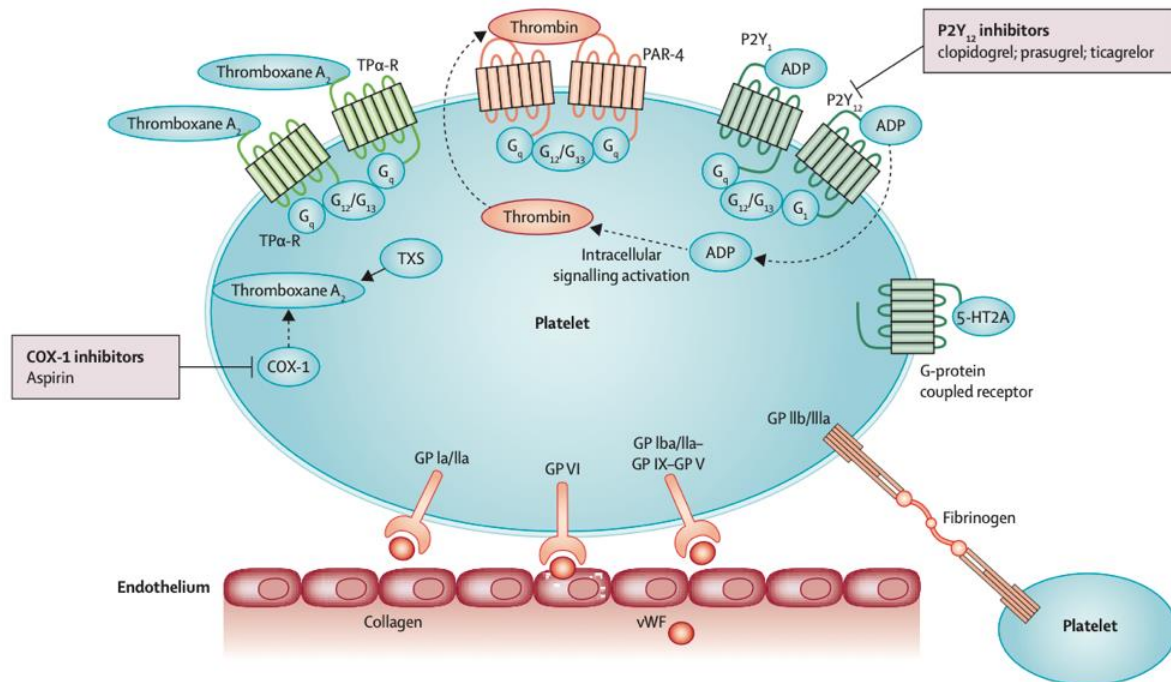


Figura 4 : Vias plaquetárias e tratamentos antiplaquetários orais comumente utilizados. Imagem adaptada de (Mega & Simon, 2015).

2.3.2. Tratamentos anticoagulantes

Tal como os antiplaquetários, os anticoagulantes são frequentemente utilizados em cardiologia para prevenir e tratar trombozes, bem como para prevenir acidentes vasculares cerebrais (AVC) em pacientes com fibrilhação auricular (Ho et al., 2020 ; Yazbeck et al., 2024).

Um estudo realizado no Reino Unido revelou que os AVCs têm um impacto financeiro significativo na sociedade, tanto em termos de custos de saúde como de assistência social. Em média, após sobreviver a um AVC, 20% dos pacientes apresentam distúrbios da fala e 20% necessitam de auxílio para caminhar, o que resulta num aumento dos

benefícios sociais. Portanto, a prescrição de anticoagulantes para fins preventivos não só reduz os custos, como também previne potenciais AVCs e, conseqüentemente, possíveis mortes (Ho et al., 2020).

O principal objetivo dos anticoagulantes é impedir a síntese ou a ação dos fatores envolvidos na cascata de coagulação, perturbando assim o processo de hemostasia secundária (Mega & Simon, 2015).

Existem duas principais classes de anticoagulantes: os antagonistas da vitamina K (AVK), considerados os anticoagulantes orais mais utilizados, e os não antagonistas da vitamina K (NACO). Entre os AVKs, encontramos a varfarina, enquanto os NACOs incluem a heparina e uma nova geração de anticoagulantes orais diretos (DOACs), como a apixabana, a edoxabana e o rivaroxabano (Mega & Simon, 2015).

2.3.2.1. Varfarina

A varfarina é um anticoagulante oral prescrito para prevenir distúrbios tromboembólicos. É geralmente indicada na profilaxia de AVCs isquêmicos e para portadores de próteses valvulares, mas é contraindicada na fase aguda da trombose (Tanaka et al., 2009).

A varfarina é classificada como um antagonista da vitamina K e mantém-se como o anticoagulante oral mais prescrito (Lockhart et al., 2003 ; Mega & Simon, 2015).

Ela pertence à categoria de anticoagulantes orais indiretos, o que significa que o seu mecanismo de ação não é imediato e o seu efeito não é instantâneo. Em situações de emergência, outros tipos de anticoagulantes devem ser preferidos, pois a eficácia da varfarina requer algum tempo para se manifestar (Ho et al., 2020).

O mecanismo de ação da varfarina baseia-se na inibição da síntese de vitamina K, essencial para a produção de trombina. Além disso, interfere na síntese da protrombina e dos fatores VII, IX e X, também dependentes da vitamina K, exercendo assim um efeito anticoagulante (Johnny, 2021 ; Lockhart et al., 2003).

O efeito anticoagulante manifesta-se 48 a 72 horas após a administração do medicamento.

No entanto, a varfarina apresenta limitações, nomeadamente devido à variabilidade significativa nas respostas aos AVKs, tanto farmacocinéticas como farmacodinâmicas. Manter o equilíbrio hemostático durante o tratamento com AVKs é um desafio, pois pode ser afetado por fatores ambientais, como a toma de outros medicamentos, ou por fatores genéticos (Tanaka et al., 2009).

Além disso, a eficácia da varfarina pode ser comprometida devido às diferentes quantidades de vitamina K presentes no organismo do paciente, provenientes da flora bacteriana intestinal ou da alimentação. Por isso, pode ser recomendado ajustar a dieta para otimizar os resultados e prevenir interações medicamentosas (Ho et al., 2020).

Por fim, o uso de varfarina requer monitorização sanguínea rigorosa, devido ao seu índice terapêutico estreito. Isto significa que a diferença entre a dose eficaz e a dose que provoca hemorragia é pequena, e um erro na dosagem pode facilmente resultar em sangramento. Esta monitorização é realizada principalmente através do INR (Índice Internacional Normalizado), que permite determinar a relação entre o risco de sangramento e a eficácia do AVK (Ho et al., 2020 ; Lockhart et al., 2003).

2.3.2.2. Heparina

A heparina, pertencente à família dos glicosaminoglicanos, atua como um anticoagulante, potenciando a ação da antitrombina III. É amplamente reconhecida como o anticoagulante parenteral de eleição. Geralmente administrada por via injetável, demonstrou resultados positivos rápidos em pacientes com distúrbios cardiovasculares, ajudando a reduzir a incidência de trombozes venosas (Tanaka et al., 2009).

Existem duas principais classes de heparinas: heparinas não fracionadas (HNF) e heparinas de baixo peso molecular (HBPM).

Em complicações tromboembólicas arteriais, as heparinas podem ter utilidade profilática na prevenção primária ou curativa, em caso de recorrência (prevenção secundária). Devido à sua administração por injeção intravenosa ou subcutânea, estes medicamentos são geralmente prescritos para tratamentos de curta duração ou em mulheres grávidas (Bösch et al., 2024 ; Lockhart et al., 2003).

Bioquimicamente, a heparina liga-se à antitrombina III, uma proteína anticoagulante natural, atuando como um agente antitrombótico (Handin, 2016).

Ao contrário da varfarina, a heparina atua imediatamente, opondo-se diretamente à atividade da trombina. Através de um mecanismo de ação indireto, potencia o efeito da antitrombina e regula o sistema de coagulação (DeHaas, 2017 ; Tanaka et al., 2009).

Para medir os efeitos anticoagulantes da heparina, recomenda-se a realização do teste TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada) (Lockhart et al., 2003).

Ao contrário de muitos anticoagulantes, a heparina não fracionada e a HBPM não são contraindicadas em pacientes com insuficiência renal grave, o que constitui uma vantagem (Tanaka et al., 2009).

No entanto, a heparina não fracionada (HNF) apresenta algumas limitações, como uma meia-vida curta (30-90 minutos) após injeção intravenosa. Nesses casos, é preferível optar pela administração de heparina de baixo peso molecular (HBPM), que possui uma meia-vida mais longa e, portanto, requer menos monitorização (Bösch et al., 2024 ; Lockhart et al., 2003).

Além disso, as HNFs podem causar hipersensibilidade e apresentar farmacocinética imprevisível após injeção subcutânea. Também se observou o desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina, responsável por eventos trombóticos, representando o efeito adverso mais grave associado a esta classe de medicamentos (Tanaka et al., 2009).

Apesar da sua eficácia comprovada na prevenção aguda e crônica da trombose, a heparina apresenta várias contraindicações, necessitando de monitorização regular e ajuste cuidadoso da dose, podendo, em algumas situações, levar à alteração do tipo de anticoagulação (Bösch et al., 2024 ; Tanaka et al., 2009).

2.3.3. Novos Antitrombóticos

Dada a urgência das doenças cardiovasculares, muitos estudos questionaram as terapias anteriormente mencionadas, como o clopidogrel e a varfarina, devido à falta de uniformidade na resposta entre os pacientes e aos efeitos adversos

observados, relacionados a interações medicamentosas, genéticas ou ambientais (Mega & Simon, 2015).

Conseqüentemente, uma nova geração de antitrombóticos foi desenvolvida para minimizar estas interações e variabilidades, prometendo também um mecanismo de ação mais rápido.

Estes tratamentos diferem nas suas ações antiplaquetárias ou anticoagulantes. Por um lado, temos o prasugrel e o ticagrelor como antiplaquetários, e por outro lado, os anticoagulantes orais diretos (DOACs), como a apixabana, a edoxabana e o rivaroxabano (Mega & Simon, 2015).

2.3.3.1. Novos Antiagregantes Plaquetários Orais

Os antiagregantes plaquetários de nova geração mais prescritos são o prasugrel e o ticagrelor (Mahmood et al., 2020).

Tal como o clopidogrel, o prasugrel pertence à classe das tienopiridinas e exerce um bloqueio irreversível no recetor P2Y₁₂.

A resposta antiplaquetária mais rápida e fiável do prasugrel, em comparação com o clopidogrel, deve-se principalmente à sua maior absorção e maior disponibilidade de metabolitos ativos. No entanto, o prasugrel é desaconselhado em pacientes com historial de AVC ou em indivíduos com mais de 75 anos (Mega & Simon, 2015 ; Nylander & Schulz, 2016).

O ticagrelor, pertencente à classe dos ciclopentilriazolopirimidinas, destaca-se pela sua ação direta e reversível no recetor P2Y₁₂. Além disso, apresenta um mecanismo de ação único, ausente nas tienopiridinas, que consiste na inibição da absorção celular de adenosina (Nylander & Schulz, 2016).

Embora possam aumentar o risco de sangramento, o prasugrel e o ticagrelor reduzem significativamente as complicações cardiovasculares em comparação com o clopidogrel. Estes medicamentos atuam mais rapidamente e apresentam menor variabilidade de resposta entre os pacientes (Mega & Simon, 2015).

Prasugrel e ticagrelor são particularmente vantajosos quando associados à aspirina em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), oferecendo benefícios clínicos significativos em comparação com o clopidogrel.

No entanto, estes medicamentos só podem ser prescritos em associação com a aspirina para a prevenção secundária de doenças cardiovasculares (Mahmood et al., 2020 ; Nylander & Schulz, 2016).

2.3.3.2. DOAC

Nos últimos anos, os anticoagulantes orais diretos (DOACs) registaram um aumento nas prescrições de quase 65%, enquanto a varfarina sofreu uma redução drástica, passando de 91% para 26% da taxa de prescrição (Ho et al., 2020).

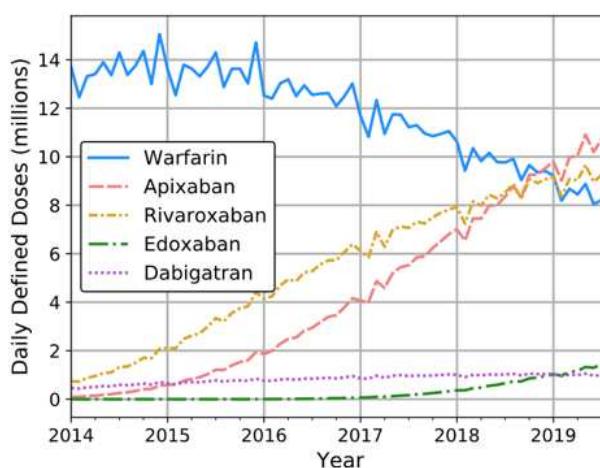


Figura 5 : Curvas de evolução das doses diárias definidas de diferentes anticoagulantes ao longo do tempo. Imagem adaptada de (Ho et al., 2020).

Os DOACs são prescritos para diversas indicações, como o tratamento de trombozes venosas profundas e embolia pulmonar, além da prevenção de acidentes vasculares cerebrais e tromboembolismo venoso (Dézsi et al., 2017 ; Tanaka et al., 2009).

Quando utilizados na prevenção, os DOACs não apresentam vantagens significativamente superiores à varfarina. Contudo, são mais convenientes por exigirem menos monitorização do que a varfarina, devido à sua menor propensão para interagir com alimentos ou outros medicamentos.

Além disso, embora a varfarina tenha sido durante muito tempo o anticoagulante de eleição, os DOACs tornaram-se os anticoagulantes de primeira linha, especialmente para novos pacientes, exceto quando a sua administração é contraindicada. Esta preferência justifica-se pela sua capacidade de oferecer as mesmas propriedades dos AVKs, evitando os seus efeitos secundários, graças ao seu mecanismo de ação distinto (DeHaas, 2017 ; Ho et al., 2020).

Ao contrário dos AVKs, que inibem vários fatores de coagulação, os DOACs atuam especificamente sobre um único fator, o que lhes confere propriedades farmacodinâmicas mais previsíveis.

Os DOACs atingem o seu efeito terapêutico máximo em apenas 2 a 4 horas, mais de 10 vezes mais rápido do que a varfarina, e a sua meia-vida é inferior a 24 horas (DeHaas, 2017 ; Sié, 2015).

Os DOACs são classificados em duas categorias com base no seu mecanismo de ação. A primeira classe, que inclui a apixabana, a edoxabana e o rivaroxabano, inibe o fator de coagulação Xa. Já o dabigatran, pertencente à segunda categoria, é um inibidor direto da trombina (fator IIa), impedindo a formação de fibrina (DeHaas, 2017 ; Espinola-Klein, 2022 ; Mega & Simon, 2015).

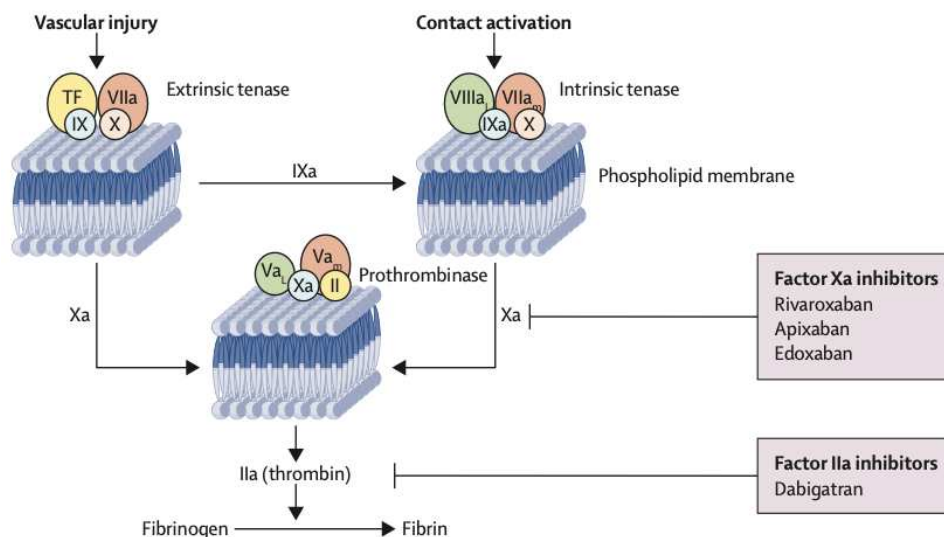


Figura 6 : Mecanismo de ação dos DOACs. Imagem adaptada de (Mega & Simon, 2015).

O início do tratamento com DOAC e a determinação da dose serão ajustados de acordo com o tipo de anticoagulante prescrito e a sua frequência de administração. Esta decisão

também será influenciada pelo estado de saúde do paciente, especialmente em casos de insuficiência renal ou em pacientes idosos (Dézsi et al., 2017 ; Sié, 2015).

2.3.4. Escolha do tratamento

As complicações tromboembólicas representam uma importante causa de mortalidade, pelo que a implementação do tratamento em pacientes com hipocoagulação deve ser realizada com cautela.

A escolha do tratamento adequado e a sua dosagem devem ser feitas rapidamente para atingir um nível adequado de anticoagulação (Andozhskaya et al., 2019).

É fundamental desenvolver testes laboratoriais para avaliar os efeitos dos antiplaquetários e anticoagulantes em cada paciente monitorizado. Estes testes ajudarão a prever potenciais complicações hemorrágicas e a orientar o tratamento, caso a administração de medicamentos seja necessária (Andozhskaya et al., 2019 ; Levy et al., 2010).

Os tratamentos antiplaquetários são principalmente prescritos em pacientes com aterosclerose, enquanto em situações de fibrilhação auricular ou tromboembolismo venoso, a prescrição de anticoagulantes é preferível (Espinola-Klein, 2022).

Entre os antiagregantes plaquetários, a aspirina mantém-se como o medicamento de primeira escolha na profilaxia de doenças cardiovasculares, apresentando maior segurança e melhor tolerabilidade em comparação com a varfarina (Montinari et al., 2019).

No que diz respeito aos anticoagulantes tradicionais e às terapias anticoagulantes parenterais, cada um apresenta vantagens e desvantagens a serem consideradas antes da implementação do tratamento.

Os AVKs, como a varfarina, oferecem a vantagem da administração oral, são relativamente económicos e demonstraram a sua eficácia ao longo dos anos. No entanto, exigem monitorização constante devido à sua estreita janela terapêutica e podem causar numerosas reações adversas em caso de interação com alimentos ou medicamentos.

Os anticoagulantes parenterais, por sua vez, atuam imediatamente, pois contornam a administração oral, e são por vezes utilizados como ponte anticoagulante enquanto os

AVKs orais fazem efeito. Contudo, a sua utilização a longo prazo é rara devido ao seu elevado custo e à impossibilidade de administração oral (DeHaas, 2017).

Por último, os anticoagulantes orais diretos (DOACs) tornaram-se uma alternativa mais favorável a longo prazo em relação aos AVKs tradicionais, principalmente devido à sua farmacocinética e farmacodinâmica previsíveis. Portanto, a monitorização não é necessária, exceto em casos de recorrência de trombose, episódios hemorrágicos ou cirurgias urgentes (Curto et al., 2017 ; DeHaas, 2017).

A escolha do medicamento mais adequado para cada paciente requer um conhecimento aprofundado da farmacologia, das comorbilidades e das preferências individuais do paciente. Novos agentes antitrombóticos continuam a ser desenvolvidos com o objetivo de melhorar as propriedades farmacológicas e otimizar o equilíbrio entre benefícios e riscos (Mega & Simon, 2015).

2.4. Fatores de risco

2.4.1. Interações medicamentosas

A administração concomitante de outros medicamentos pode afetar a eficácia de alguns tratamentos antitrombóticos. Estas interações medicamentosas podem diminuir ou alterar o efeito antiplaquetário ou anticoagulante desejado, aumentando o risco de sangramento.

Todos os medicamentos que podem interferir na hemostasia devem ser prescritos com cautela, especialmente em pacientes com coagulopatias.

A escolha do medicamento, bem como a sua posologia (dose, via de administração, duração do tratamento), requerem uma avaliação detalhada do historial clínico do paciente, incluindo antecedentes familiares e pessoais, bem como o seu estado de saúde atual (Lockhart et al., 2003).

2.4.1.1. AINEs

Em primeiro lugar, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) influenciam a agregação plaquetária, reduzindo a produção de tromboxano A₂, o que potencia o seu efeito anticoagulante. A administração de salicilatos ou AINEs prolonga o tempo de sangramento ao inibir farmacologicamente as funções plaquetárias (De Revel & Doghmi, 2004).

A administração de AINEs é fortemente desaconselhada em pacientes que estejam a tomar aspirina ou anticoagulantes orais. O efeito inibidor da agregação plaquetária dos AINEs, como o ibuprofeno, pode potenciar os efeitos da varfarina, aumentando o risco de hemorragia. Este é o principal perigo associado ao uso de ibuprofeno em pacientes tratados com varfarina (Gelbenegger & Jilma, 2022 ; Ho et al., 2020 ; Lockhart et al., 2003).

A varfarina também pode interagir com mirtilos, álcool e alguns antibióticos. Por exemplo, antibióticos como o metronidazol podem alterar os valores do INR sem comprometer a eficácia dos AVKs (Ho et al., 2020).

2.4.1.2. Prescrições em odontologia

Alguns antibióticos, como a claritromicina e a eritromicina, podem aumentar a concentração plasmática dos DOACs, inibindo a P-gp (glicoproteína-P, transportadora responsável pela absorção do dabigatrano) e o CYP3A4 (citocromo P450 3A4, enzima que atua no metabolismo hepático do rivaroxabano e da apixabana). Este aumento pode chegar a 20% para o dabigatrano e 54% para o rivaroxabano. Embora não seja uma contraindicação absoluta, é preferível evitar a sua associação com os DOACs (Heidbuchel et al., 2015, 2017).

O cetoconazol e o fluconazol, dois antifúngicos frequentemente prescritos para tratar candidíase oral, também são desaconselhados em pacientes que tomam DOACs. O cetoconazol inibe a P-gp e o CYP3A4, resultando num aumento significativo da concentração plasmática dos DOACs. De igual modo, o fluconazol deve ser evitado em pacientes que tomam rivaroxabano ou apixabana, devido ao seu efeito moderado sobre o CYP3A4, que pode aumentar a concentração plasmática do rivaroxabano. Não foi

observada qualquer interação com o miconazol, outro antifúngico utilizado no tratamento da candidíase oral (Heidbuchel et al., 2015, 2017).

Existem ainda outras interações medicamentosas relevantes, como a interação entre o omeprazol e o clopidogrel, ou o atraso na ação dos inibidores orais do P2Y12 pela morfina (Gelbenegger & Jilma, 2022).

2.4.2. Condições médicas

O risco de complicações hemorrágicas e tromboembólicas pode aumentar na presença de doenças, sendo particularmente elevado em pacientes com doenças renais ou hepáticas, ou na presença de alguns fatores locais. Deste modo, a decisão de prescrever antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes deve ser tomada com grande precisão e rigor, de forma a minimizar qualquer risco de complicação durante o tratamento (Neuenfeldt et al., 2021).

2.4.2.1. Insuficiência renal

Quando um paciente apresenta fibrilhação auricular e insuficiência renal, frequentemente associam-se a um prognóstico desfavorável e a um aumento da probabilidade de sangramento. O tratamento destes pacientes com anticoagulantes, especialmente em combinação com diálise, pode representar desafios e exigir monitorização rigorosa (Curto et al., 2017 ; Kao et al., 2024).

De facto, em pacientes com insuficiência renal crónica (IRC), a acumulação de toxinas urémicas pode levar à disfunção plaquetária, que pode ser compensada pela administração de anticoagulantes ou por procedimentos como diálise, uso de crioprecipitado, desmopressina ou ácido tranexâmico. No entanto, estes tratamentos estão frequentemente associados a efeitos secundários, como sangramento gengival, equimoses, púrpura e sangramento nos locais de punção.

Além disso, durante a hemodiálise, as plaquetas sofrem trauma mecânico, o que pode reduzir o seu número em até 17%. Adicionalmente, estes pacientes frequentemente apresentam adesão plaquetária reduzida, aumento da atividade da prostaciclina, disponibilidade reduzida do fator tecidual (fator III) e fragilidade capilar

aumentada, o que aumenta a sua predisposição para sangramentos (Neuenfeldt et al., 2021 ; Nunn et al., 2000).

É fundamental realizar uma avaliação sistemática da função renal antes de iniciar o tratamento anticoagulante, especialmente com DOACs. Uma vez que estes medicamentos são parcialmente metabolizados pelos rins, qualquer alteração na função renal pode resultar no aumento da sua concentração plasmática, aumentando o risco de eventos hemorrágicos (Alatri & Mazzolai, 2016 ; Heidbuchel et al., 2015, 2017).

No entanto, um estudo realizado em dezembro de 2022 revelou que pacientes com insuficiência renal crônica tratados com anticoagulantes orais diretos (DOACs) apresentavam um risco de sangramento menor do que aqueles sob AVKs (Kao et al., 2024).

Entre os DOACs, o dabigatrano e o rivaroxabano foram identificados como apresentando os menores riscos de sangramento, embora ainda presentes, além de uma redução no risco de embolia. O apixabano, em todas as doses, está associado a resultados menos satisfatórios em termos de sangramento e embolia, exceto numa dose diária duplicada, que demonstra uma redução mais significativa no risco de embolia, com resultados comparáveis aos da varfarina (Kao et al., 2024).

Em relação aos AVKs, estes estão associados a uma elevada taxa de sangramento e risco de embolia, com uma relação benefício/risco menos favorável em comparação com os DOACs ou na ausência de anticoagulação. O ajuste da dose de varfarina em pacientes com insuficiência renal crônica é complexo devido à alteração no metabolismo causada pela uremia, embora este efeito seja compensado pela utilização de heparina durante a diálise. De um modo geral, estes resultados sugerem uma menor eficácia e segurança dos AVKs em comparação com os DOACs, que apresentam melhores resultados na prevenção da tromboembolia (Dahal et al., 2016).

No entanto, os AVKs têm sido utilizados em diálises de longa duração há muito tempo, e embora os DOACs tenham demonstrado resultados promissores, a sua utilização prolongada ainda é controversa. Cada tratamento tem os seus prós e contras, resultando numa diferença pouco significativa entre ambos.

Do mesmo modo, durante intervenções odontológicas, o risco de sangramento é praticamente idêntico quando o INR se encontra entre 2 e 3 (Connolly et al., 2009 ; Curto et al., 2017 ; Healey et al., 2012).

Estas conclusões realçam a importância de uma abordagem individualizada em pacientes com IRC, considerando as características específicas de cada medicamento (Kao et al., 2024).

2.4.2.2. Insuficiência hepática

A maioria dos fatores de coagulação e anticoagulantes fisiológicos é sintetizada no fígado. Na presença de doenças hepáticas crônicas, a capacidade do fígado para sintetizar as proteínas essenciais à coagulação diminui. Nestas circunstâncias, pode ser considerada a instituição de profilaxia anticoagulante para prevenir potenciais disfunções na coagulação.

A insuficiência hepática é geralmente causada por lesões hepáticas, como as induzidas pelo álcool, cirrose ou hepatite viral, especialmente as hepatites B e C. Para além da perda de apetite e fadiga intensa, os pacientes frequentemente apresentam equimoses e estão sujeitos a sangramentos significativos. Estas coagulopatias geralmente estão associadas a uma hemostasia global normal, mas a um tempo de protrombina prolongado, o que explica o aumento do risco de sangramento. Assim, em pacientes com lesões hepáticas, é comum a administração de fatores de coagulação e plaquetas para compensar o défice (Stravitz et al., 2012).

Em pacientes com cirrose, é comum observar uma trombocitopenia moderada, que tende a agravar-se com a progressão da doença.

Em geral, existe um equilíbrio delicado entre os estados pró-trombótico e hemorrágico em pacientes com cirrose compensada, embora o risco de trombose seja mais frequente. Este equilíbrio é influenciado pelos fatores pró-coagulantes e anticoagulantes pré-existentes nestes pacientes. Para prevenir o risco de trombose, recomenda-se a consideração de profilaxia anticoagulante (Tripodi & Mannucci, 2011 ; Violi et al., 2011).

Embora a administração de anticoagulantes como AVKs ou heparina em pacientes com cirrose não esteja associada a um aumento significativo no risco de sangramento, algumas considerações devem ser feitas antes da sua utilização. Por exemplo, os AVKs apresentam poucas complicações específicas relacionadas ao estado de cirrose e têm a vantagem de serem administrados por via oral, mas requerem uma monitorização rigorosa, o que pode ser limitante (Ditisheim et al., 2012).

Quanto aos novos anticoagulantes orais (DOACs), atualmente são contraindicados em casos de doença hepática ou hepatopatia associada a coagulopatia ou risco significativo de sangramento, devido ao seu metabolismo potencialmente alterado nestas condições. Além disso, não demonstram vantagens significativas em relação aos AVKs ou à heparina (Alatri & Mazzolai, 2016).

O mesmo se aplica aos antiagregantes plaquetários, que podem perturbar o delicado equilíbrio do sistema de coagulação em pacientes com cirrose e, portanto, são fortemente desaconselhados (Ditisheim et al., 2012).

Quando uma intervenção cirúrgica com elevado risco de sangramento está planeada, estes pacientes requerem atenção especial (Neuenfeldt et al., 2021).

2.4.3. Fatores Locais

Para além da utilização de medicamentos, a alimentação também pode influenciar a farmacodinâmica de um fármaco. Alguns suplementos alimentares à base de plantas ou ervas medicinais, como o ginkgo biloba, o ginseng e o alho, são contraindicados, pois podem inibir a agregação e ativação plaquetárias. Por outro lado, o hipericão diminui a eficácia dos AVKs e aumenta o risco de formação de coágulos sanguíneos. Geralmente, recomenda-se a sua interrupção duas semanas antes de qualquer intervenção (Cheves et al., 2021 ; Lockhart et al., 2003 ; Perry et al., 2007).

O mesmo princípio se aplica aos alimentos ricos em vitamina K. O consumo excessivo de vitamina K pode reduzir o efeito anticoagulante dos AVKs, enquanto uma ingestão insuficiente pode potenciar o seu efeito (Kimbrel, 1993).

O tabagismo e o consumo de álcool também têm um impacto significativo na hemostasia e podem comprometer a eficácia dos agentes antitrombóticos.

Quanto ao tabagismo, este parece neutralizar os efeitos protetores da aspirina e de outros agentes antiplaquetários contra a trombose. Um estudo demonstrou que, cinco minutos após o consumo de dois cigarros por fumadores habituais em tratamento com aspirina, a formação de trombos plaquetários num ambiente arterial aumentou em 64%, comparável ao observado num vaso sanguíneo estenótico. Além disso, apesar do tratamento concomitante com aspirina, a agregação plaquetária em resposta à trombina no sangue total aumentou após o consumo de cigarros. Os efeitos do tabagismo no sistema hemostático são complexos e podem contribuir, em parte, para os eventos cardiovasculares causados pelo tabaco (Haus, 2007 ; Lockhart et al., 2003).

Adicionalmente, o consumo de álcool pode perturbar o equilíbrio da hemostasia. É importante salientar que estes efeitos são frequentemente dose-dependentes, ou seja, maiores quantidades de álcool estão associadas a alterações mais significativas.

O álcool é conhecido por ser hepatotóxico. Assim, o consumo excessivo pode resultar numa perturbação temporária das suas funções. O fígado pode então ter dificuldades em sintetizar corretamente os fatores de coagulação, prolongando o tempo de sangramento, especialmente em caso de lesão, e levando a um aumento do INR. Para além disso, o consumo excessivo de álcool pode afetar tanto o número como a função das plaquetas, que desempenham um papel essencial na prevenção de hemorragias. Portanto, além do efeito sobre o INR, o consumo abusivo de álcool pode comprometer a capacidade do organismo de formar coágulos sanguíneos, aumentando o risco de hemorragia.

Por último, o consumo ocasional e moderado de álcool geralmente não representa um problema em relação ao tratamento com AVKs. No entanto, o consumo abusivo pode comprometer a eficácia dos AVKs e aumentar o risco de sangramento (Haus, 2007 ; Lockhart et al., 2003).

2.4.4. Idade

A idade é um fator de risco importante para doenças cardiovasculares. Com o aumento da esperança média de vida, observa-se um crescimento significativo no número de pacientes com doenças cardiovasculares ou lesões vasculares causadas por diversos processos patológicos, como a aterosclerose ou a diabetes (Ding et al., 2022 ; Tanaka et al., 2009).

Em indivíduos com mais de 80 anos, a prevalência de fibrilhação auricular atinge cerca de 8%, o que se traduz num risco cinco vezes maior de acidente vascular cerebral (AVC) do que em pessoas sem esta condição. O tratamento anticoagulante é fundamental para gerir estes riscos tromboembólicos, especialmente em indivíduos com mais de 80 anos (Sharma et al., 2015).

Até recentemente, os anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K (AVKs) eram a única opção terapêutica disponível para estes pacientes. No entanto, com o surgimento dos anticoagulantes orais diretos (DOACs), uma nova abordagem terapêutica foi considerada para esta população, com ensaios clínicos a avaliar a sua eficácia e tolerabilidade. Oferecendo vantagens significativas em relação aos AVKs, como menor interação medicamentosa e ausência de necessidade de monitorização regular, os DOACs foram rapidamente integrados na prática clínica. Contudo, tal como os AVKs, estão associados a um risco significativo de sangramento, sem a disponibilidade de antídoto. Além disso, o baixo nível de evidência quanto ao risco de sangramento associado aos DOACs em comparação com os AVKs, especialmente em idosos, necessita de esclarecimento devido à maior prevalência de comorbilidades, polifarmácia e alterações farmacocinéticas nesta população (Sharma et al., 2015).

Além disso, em pacientes com mais de 65 anos, é mais frequente observar alterações na função renal e variabilidade na absorção de medicamentos. Para os DOACs, recomenda-se a redução da dose de apixabana e dabigatrano, enquanto esta medida não é necessária para o rivaroxabano e a edoxabana. No entanto, neste último caso, é aconselhável ter precaução (Alatri & Mazzolai, 2016).

Por fim, entre os antitrombóticos clássicos, a varfarina apresenta um risco de sangramento mais elevado do que os antiplaquetários. No entanto, não se observou diferença significativa no risco de sangramento grave entre a aspirina ou o clopidogrel e a varfarina. Portanto, não é recomendado optar pelos antiplaquetários como alternativa à anticoagulação em pacientes idosos, devido ao aumento do risco de sangramento (Melkonian et al., 2017).

3. Aplicação em cirurgia oral

3.1. Gestão pré-operatória

3.1.1. Avaliação pré-operatória

Uma preparação prévia adequada é indispensável para garantir o sucesso de um procedimento cirúrgico dentário. A consulta pré-operatória assume uma importância crucial, particularmente na gestão de pacientes sob tratamento antitrombótico (Muñoz-Corcuera et al., 2016).

3.1.1.1. Anamnese

Antes de qualquer intervenção, é crucial rever o historial clínico do paciente para minimizar as complicações perioperatórias e pós-operatórias (Adams et al., 2007).

A anamnese deve abordar o estado geral de saúde do paciente, incluindo antecedentes familiares, tratamentos atuais e as condições para as quais estão a ser tratados, bem como o historial médico preexistente. É importante avaliar a função renal do paciente e quaisquer tendências para sangramentos que possam ocorrer no quotidiano ou durante cirurgias prévias. Identificar as causas subjacentes a estes sangramentos é fundamental, juntamente com a presença de comorbilidades como insuficiência hepática ou renal.

Caso as informações fornecidas pelo paciente sejam insuficientes, recomenda-se entrar em contacto com o médico responsável para obter esclarecimentos adicionais (Fricain et al., 2015 ; Muñoz-Corcuera et al., 2016).

Quando um paciente está sob tratamento médico, é importante conhecer não apenas a indicação do tratamento, mas também a sua posologia e frequência de administração. No caso específico do tratamento antitrombótico, é fundamental considerar possíveis distúrbios de coagulação, que podem ser confirmados através de diversos testes de coagulação (Muñoz-Corcuera et al., 2016).

3.1.1.2. Exame clínico oral

Um exame clínico minucioso da região intraoral e extraoral é fundamental. Deve-se prestar especial atenção ao exame dos tecidos moles, buscando sinais de distúrbios da coagulação.

Na região extraoral, é importante procurar por equimoses, hematomas ou petéquias, que indicam uma capacidade de coagulação diminuída. No exame intraoral, podem ser observados sangramento gengival significativo e bolhas hemorrágicas, por vezes de tamanho considerável e contendo sangue escuro. Petéquias e equimoses também podem estar presentes na cavidade oral, especialmente no palato mole.

O exame clínico também permite detetar uma possível sobredosagem de antitrombóticos. Nesses casos, deve-se monitorizar a ocorrência de epistaxe, equimoses cutâneas ou mucosas, bem como sangramento gengival persistente por mais de 3 minutos após a escovagem (Fricain et al., 2015).



Figura 7 : Manifestações da região intraoral : Hemorragia submucosa (1), Petéquias no palato (2), Sangramento gengival em um paciente com coagulopatia (3). Imagem adaptada de (Elad et al., 2019).

A descoberta destas manifestações hemorrágicas exige um acompanhamento rigoroso. É igualmente importante identificar fatores que possam comprometer a coagulação. Por exemplo, a ausência de gengiva inserida pode dificultar a sutura. A presença de infecção local causa vasodilatação e aumenta o risco de hemorragia. Uma higiene oral deficiente e uma inflamação gengival significativa também podem contribuir para um sangramento difícil de controlar. Nestas situações, o tratamento periodontal e a educação sobre higiene oral podem ser essenciais para garantir o sucesso da cirurgia (Fricain et al., 2015).

Quando a higiene oral é mantida de forma adequada, mesmo os pacientes com distúrbios graves de coagulação não devem apresentar sangramento durante a escovagem.

3.1.1.3. Exames complementares

3.1.1.3.1. Exames radiológicos

A utilização de exames radiológicos complementa e confirma o exame clínico oral. Estas radiografias periapicais ou panorâmicas permitem também identificar potenciais fontes de complicações, facilitando a estimativa da duração da intervenção cirúrgica (Gebeile-Chauty et al., 2011).

3.1.1.3.2. Testes laboratoriais

Os testes laboratoriais são valiosos para avaliar a hemostasia em pacientes que apresentam sangramentos cirúrgicos ou médicos. Permitem aos profissionais escolher a melhor estratégia terapêutica para preparar a intervenção cirúrgica em condições ideais (Levy et al., 2010).

Este acompanhamento biológico é realizado através de vários exames, incluindo a contagem de plaquetas, o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), mencionados anteriormente. Estes resultados devem ser comunicados ao médico dentista, que decidirá então a continuidade ou não do procedimento com base nestes resultados (Fricain et al., 2015).

Para pacientes que utilizam varfarina, as modalidades de intervenção serão influenciadas pelos resultados do INR (Índice Internacional Normalizado). O INR é obtido comparando o tempo de protrombina do paciente com um tempo de protrombina normal médio ajustado por um fator de correção chamado índice de sensibilidade internacional. Ele fornece uma indicação da ação anticoagulante e do risco de sangramento. Um INR elevado indica propensão a sangramentos, enquanto um INR baixo sugere tendência trombogénica. É utilizado principalmente para ajustar a dose de AVKs, mantendo um nível entre 2,0 e 3,0, e entre 3,0 e 4,0 para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas ou com embolias recorrentes (Lockhart et al., 2003 ; Zhao et al., 2024).

Os novos anticoagulantes orais (DOACs) apresentam respostas diferentes aos testes laboratoriais convencionais. Por exemplo, o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial ativada são pouco afetados pelo dabigatrano devido às suas baixas concentrações. Nestes casos, é necessário medir as concentrações de anti-Xa, que são mais específicas para este tipo de anticoagulante. No entanto, até ao momento, não existe nenhum teste biológico disponível rotineiramente para identificar pacientes que tomam DOACs e apresentam um risco aumentado de sangramento (Curto et al., 2017 ; Fricain et al., 2015).

3.1.2. Avaliação do risco hemorrágico

3.1.2.1. Critérios de avaliação

Embora a classificação dos procedimentos com base no grau de risco hemorrágico possa orientar o cirurgião nas medidas a tomar, é fundamental estabelecer um plano terapêutico individualizado para cada paciente, especialmente para aqueles que apresentam patologias ou condições médicas que possam afetar o decurso da intervenção no período perioperatório e pós-operatório.

Nestes casos, pode ser útil consultar o médico responsável para confirmar a aptidão do paciente para a cirurgia (Dézsi et al., 2017).

Os procedimentos cirúrgicos serão diferenciados com base em vários critérios, incluindo a natureza da intervenção, a localização da área operada, a duração da intervenção e, sobretudo, o risco hemorrágico associado à intervenção (Fricain et al., 2015).

É importante distinguir entre procedimentos cirúrgicos em que a hemorragia externa pode ser rapidamente controlada e aqueles em que o controlo do sangramento com os métodos convencionais de hemostasia é mais difícil (Fricain et al., 2015).

A intervenção irá variar de acordo com os seguintes critérios:

A natureza dos tecidos envolvidos (ósseos ou tecidos moles);

A técnica cirúrgica utilizada e o modo operatório (tradicional com incisões e descolamentos amplos versus minimamente invasiva);

A experiência do profissional em cirurgia;

A duração da intervenção (superior ou inferior a uma hora);

A modalidade da cirurgia (programada ou urgente);

A localização da área operada também influencia a probabilidade de hemorragia e a sua facilidade de controlo. Algumas áreas, como o soalho bucal, a língua e o seio maxilar, são particularmente difíceis de gerir e podem apresentar sangramentos incontroláveis, mesmo durante procedimentos cirúrgicos comuns (Fricain et al., 2015).

3.1.2.2. Classificação do risco hemorrágico

Com base nos critérios mencionados anteriormente e considerando o risco de sangramento, é possível classificar as intervenções de cirurgia oral em quatro categorias distintas. Em primeiro lugar, encontram-se os procedimentos padrão, nos quais o risco de sangramento é praticamente nulo. Em seguida, há os procedimentos com risco hemorrágico baixo a moderado, controlável por medidas hemostáticas locais. A terceira categoria engloba os procedimentos de alto risco hemorrágico, caracterizados por maior frequência e gravidade dos sangramentos perioperatórios e geralmente associados a uma duração de intervenção superior a uma hora. Por fim, existem os procedimentos contraindicados para pacientes que tomam anticoagulantes orais diretos (DOAC) (Curto et al., 2017 ; Fricain et al., 2015).

É fundamental considerar diversos fatores para avaliar o risco hemorrágico durante diferentes procedimentos. Por exemplo, em extrações dentárias, deve-se ter em conta o número de dentes a extrair, a complexidade da intervenção e a necessidade de realizar retalhos. Na colocação de implantes, é crucial avaliar o número de implantes, a sua localização (maxila ou mandíbula) e a necessidade de descolamento mucoperiosteal. Em caso de terapia periodontal, três critérios devem ser avaliados: o estado da inflamação gengival, o índice de placa (IP) e a profundidade de sondagem das bolsas periodontais (PSP). Para biópsias de tecidos moles, deve-se considerar a localização anatómica da amostra, o tamanho do tecido a ser removido e a necessidade de sutura. Por fim, na dentística restauradora, também podem ser necessárias biópsias de tecidos moles, especialmente em restaurações subgengivais (Muñoz-Corcuera et al., 2016).

Independentemente da situação, o médico dentista visa, em primeiro lugar, realizar uma intervenção o menos traumática e invasiva possível, implementando medidas hemostáticas adequadas (Muñoz-Corcuera et al., 2016).



Figura 8 : Classificação dos procedimentos de cirurgia oral com base no risco hemorrágico. Tabela adaptada de (Fricain et al., 2015; Mata et al., 2018).

3.1.2.3. Modalidade de interrupção

Antes de uma intervenção cirúrgica, é crucial ponderar cuidadosamente a manutenção do tratamento antitrombótico. Vários critérios devem ser considerados para decidir se é mais apropriado manter, reduzir ou suspender o tratamento.

Dependendo da terapia utilizada, manter o tratamento pode aumentar o risco de hemorragia, enquanto a sua interrupção pode resultar na formação de trombos. O objetivo do cirurgião será encontrar um equilíbrio adequado entre o risco de sangramento e o risco de eventos trombóticos durante e após a intervenção (Mahmood et al., 2020).

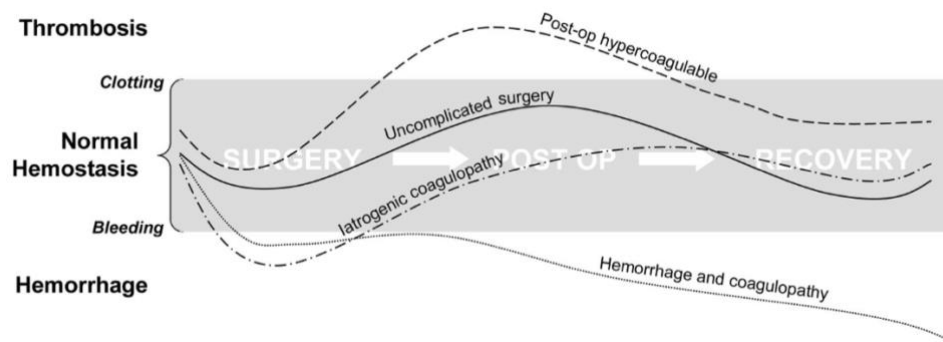


Figura 9 : Diferentes tipos de risco de trombose e hemorragia associados à cirurgia. Imagem adaptada de (Levy et al., 2010).

De um modo geral, as intervenções cirúrgicas dentárias são consideradas procedimentos cirúrgicos menores, o que significa que geralmente apresentam baixo risco de sangramento. Mesmo quando ocorre sangramento mais intenso, os médicos dentistas podem facilmente recorrer a agentes hemostáticos locais. Assim, na maioria dos casos, pacientes sob tratamento anticoagulante ou antiagregante plaquetário podem ser submetidos a intervenções cirúrgicas dentárias (Lockhart et al., 2003).

No entanto, existem algumas exceções, como no caso de cirurgias reconstrutivas, que apresentam um risco aumentado de sangramento. Nestas situações, é fortemente recomendado suspender o tratamento anticoagulante previamente (Dézsi et al., 2017).

3.1.2.3.1. Antiplaquetários

Foi observada um aumento da incidência de acidentes vasculares cerebrais, síndromes coronarianas agudas e até mesmo mortes após a interrupção do tratamento antiplaquetário no período pós-operatório imediato e no mês seguinte à cirurgia. A suspensão da aspirina em pacientes que a utilizam a longo prazo está associada a um risco três vezes maior de eventos trombóticos. Este aumento do risco pode ser explicado pela ausência da proteção antiplaquetária da aspirina ou por um fenômeno de rebote plaquetário, contribuindo para estas complicações (Fricain et al., 2015).

Portanto, para minimizar este risco, a manutenção do tratamento antiplaquetário é frequentemente a opção preferencial entre as três possíveis: suspender, adiar ou manter o

tratamento. Esta decisão será, naturalmente, influenciada pelo risco de sangramento e pelas complicações associadas ao procedimento cirúrgico planeado (Fricain et al., 2015).

No caso da terapia antiplaquetária dupla, a combinação de aspirina e dipiridamol apresenta uma incidência de perdas sanguíneas semelhante à da aspirina em monoterapia. Por outro lado, a associação de aspirina e clopidogrel pode levar a um aumento dos sangramentos pós-operatórios em comparação com a utilização apenas da aspirina, mas estes sangramentos são geralmente controláveis por meios locais de hemostasia (Napeñas et al., 2013).

Portanto, em cirurgias de baixo risco hemorrágico, o tratamento pode ser mantido sem problemas, desde que medidas hemostáticas locais possam controlar os sangramentos. A manutenção do tratamento antiplaquetário garante, assim, uma proteção antitrombótica ideal durante o período perioperatório.

Dois estudos examinaram a quantidade de perda sanguínea após extração dentária em pacientes que tomam aspirina ou clopidogrel, em comparação com pacientes que não tomam aspirina, que interromperam o tratamento antiplaquetário (AAP) 7 dias antes do procedimento dentário ou que tomam anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Embora ambos os estudos tenham observado uma maior perda sanguínea em pacientes sob AAP em comparação com os grupos de controlo, não foram encontradas diferenças significativas (Medeiros et al., 2011 ; Partridge et al., 2008).

Em procedimentos mais invasivos e com elevado risco hemorrágico, ou quando não é possível controlar o sangramento, a manutenção do tratamento antiplaquetário é discutível. Nestas situações, o médico dentista deve consultar o médico prescritor para avaliar o risco trombótico e estabelecer uma estratégia terapêutica adequada. Em caso de terapia dupla, o tratamento poderá ser mantido ou poderá ser recomendada uma interrupção parcial (Chassot et al., 2007).

Para as terapias com prasugrel ou ticagrelor, ainda existem lacunas quanto à sua farmacocinética e farmacodinâmica, o que justifica a interrupção destes medicamentos em intervenções com elevado risco de sangramento (Dézsi et al., 2017).

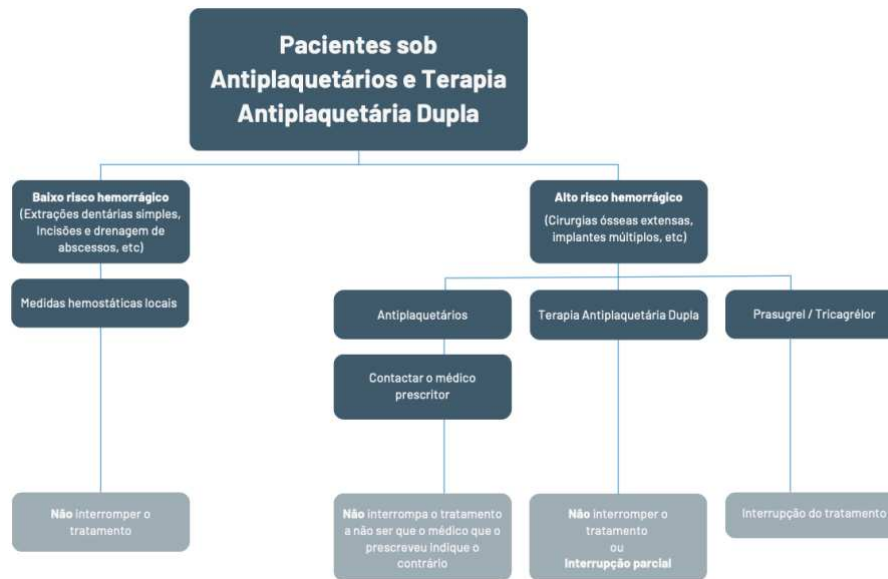


Figura 10 : Diagrama resumo de medidas para pacientes sob terapêutica antiplaquetária e antiplaquetária dupla em cirurgias Figura adaptada de (Fricain et al., 2015).

3.1.2.3.2. AVK

No caso do tratamento com AVKs, as mesmas três opções viáveis para os antiplaquetários são aplicáveis: manter, adiar ou suspender o tratamento. Esta decisão dependerá de dois critérios principais: o tipo de cirurgia prevista e a presença de fatores que possam aumentar o risco de sangramento.

Um estudo demonstrou que, em procedimentos dentários de baixo risco hemorrágico, como extrações dentárias simples, o risco de complicações tromboembólicas em pacientes que suspenderam o tratamento antes da intervenção era mínimo. Portanto, a interrupção do AVK não foi recomendada, especialmente porque a taxa de sangramento pós-operatório não diferiu significativamente entre os pacientes que mantiveram o tratamento e aqueles que o suspenderam dois dias antes da intervenção (Fricain et al., 2015).

Estes resultados sugerem que a interrupção dos AVKs antes de um procedimento dentário não é necessária quando o risco de sangramento é baixo, especialmente se o cirurgião utilizar agentes pró-hemostáticos. Do mesmo modo, quando o risco hemorrágico é avaliado como baixo ou moderado, e os valores do INR são inferiores a 3,5, 24 horas antes da intervenção, não se recomenda a interrupção do tratamento. Contudo, se o INR

for superior a 3,5, é necessário ajustar a dose e adiar a intervenção até que o INR esteja abaixo deste limite (Dézsi et al., 2017 ; Fricain et al., 2015).

Em intervenções de alto risco hemorrágico, a interrupção do AVK pode parecer uma solução para reduzir os sangramentos. No entanto, esta decisão aumenta o risco de acidentes trombóticos. Nesta situação, é fundamental avaliar o risco trombótico do paciente para melhor orientar o plano terapêutico.

Quando o risco trombótico é baixo, é frequentemente considerada a interrupção temporária do tratamento com AVK antes de uma intervenção cirúrgica, especialmente em cirurgias de alto risco hemorrágico. Esta interrupção pode ser seguida por um reinício precoce do tratamento pós-operatório, geralmente dentro de 24 a 48 horas após a intervenção. Por outro lado, em pacientes com alto risco trombótico, como aqueles com válvulas cardíacas mecânicas ou com historial de acidente vascular cerebral embólico, recomenda-se a anticoagulação com heparina em doses terapêuticas durante o período perioperatório. Este procedimento visa manter uma anticoagulação eficaz durante o período em que os AVKs não estão ativos, reduzindo o risco de complicações tromboembólicas e controlando o sangramento operatório (Fricain et al., 2015).

No caso de coagulopatia adicional e valores elevados de INR em pacientes a tomar varfarina (por exemplo, >3,5), é provável que apresentem um risco aumentado de sangramento pós-operatório prolongado. Portanto, recomenda-se a consulta prévia com o médico assistente antes de qualquer intervenção (Lockhart et al., 2003).

No que diz respeito ao manejo de pacientes sob anticoagulantes injetáveis, como a heparina, a pesquisa sobre o assunto é limitada, com poucos estudos e metodologias por vezes questionáveis. Após revisão da literatura, para intervenções cirúrgicas dentoalveolares sem complicações hemorrágicas graves, parece razoável manter o tratamento com heparinas (HBPM, HNF).

No entanto, em casos de cirurgia oral de alto risco hemorrágico, é crucial consultar o médico prescritor para avaliar a relação risco-benefício de uma suspensão temporária da heparina. Em todas as situações, é essencial minimizar a duração da interrupção e retomar a heparina o mais rápido possível.

Relativamente à transição para heparina em pacientes sob AVK a longo prazo, recomenda-se seguir rigorosamente o protocolo. Se a administração da heparina não for realizada em regime de ambulatório, aconselha-se a hospitalização do paciente pelo menos na véspera da cirurgia para ajustar a anticoagulação (Fricain et al., 2015).



Figura 11 : Diagrama resumo de medidas para pacientes sob varfarina em cirurgias Figura adaptada de (Lockhart et al., 2003).

3.1.2.3.3. Novos anticoagulantes

As implicações odontológicas dos novos anticoagulantes orais (DOACs) ainda são pouco compreendidas, o que gera incerteza. Devido à falta de informação sobre os DOACs, o manejo destes pacientes apresenta desafios. As recomendações são limitadas, muitas vezes restritas a uma administração muito cautelosa e a um volume reduzido no período perioperatório (Dézsi et al., 2017).

Durante intervenções com baixo risco de sangramento, a interrupção dos DOACs não é recomendada, exceto se existirem indicações específicas para tal. A continuação dos DOACs pode ser considerada, desde que o procedimento ocorra em níveis residuais mínimos de DOAC, ou seja, 12 a 24 horas após a última dose, preferencialmente imediatamente antes da próxima dose, quando a concentração plasmática é mais

baixa. Intervenções durante o pico de concentração plasmática são fortemente desaconselhadas.

Se a intervenção decorrer sem complicações e o sangramento for facilmente controlado, os DOACs podem ser retomados 24 horas após o procedimento (Curto et al., 2017 ; Dézsi et al., 2017 ; Fricain et al., 2015).

Estudos demonstraram resultados semelhantes em termos de risco de sangramento entre pacientes a tomar varfarina e aqueles a tomar dabigatrano submetidos a extrações dentárias. Portanto, recomenda-se adotar medidas semelhantes às utilizadas para a varfarina quando o INR se encontra entre 2 e 3 (Dézsi et al., 2017 ; Fricain et al., 2015).

Em intervenções com elevado risco de hemorragia, recomenda-se a interrupção do tratamento anticoagulante. A duração desta interrupção será determinada pelo horário da última toma, pela dose e pela função renal do paciente.

Geralmente, recomenda-se suspender o tratamento 24 horas antes do procedimento. No entanto, em caso de risco de sangramento grave ou problemas renais, esta interrupção pode ser prolongada até 5 dias antes do procedimento, e o tratamento deve ser retomado o mais rapidamente possível, assim que o risco de sangramento estiver controlado (Fricain et al., 2015).

Duas abordagens são consideradas conforme o tipo de DOAC prescrito. Se houver expectativa de sangramento excessivo, recomenda-se a interrupção do dabigatrano 24 horas antes do procedimento, podendo este período ser prolongado em função de fatores como o risco de sangramento, a função renal ou outras comorbidades que favoreçam sangramentos. Para medicamentos tomados duas vezes ao dia, como o dabigatrano ou a apixabana, aconselha-se a omissão de uma dose. Já para os fármacos de toma única diária, como o rivaroxabano, recomenda-se o adiamento da dose matinal. Se o medicamento for tomado à noite, não é necessário ajustar o horário da toma (Dézsi et al., 2017 ; Muñoz-Corcuera et al., 2016).

Em todos os casos, a decisão de interromper estes anticoagulantes deve ser tomada em conjunto com o médico responsável. Se a interrupção for necessária, pode ser considerada uma terapia alternativa, como a administração de heparina subcutânea, especialmente

para intervenções com múltiplas extrações (>5), cirurgias com duração superior a 45 minutos ou intervenções cirúrgicas relacionadas com cancro de cabeça e pescoço.

Se o paciente apresentar um risco trombótico elevado, pode ser instituída uma transição para heparina. Neste caso, a administração de heparina deve ser programada 12 horas após a última dose de DOAC para doses tomadas duas vezes ao dia e 24 horas depois para doses únicas diárias. No entanto, no pós-operatório, a transição para heparina geralmente não é necessária, pois os DOACs têm uma ação rápida e não devem ser sobrepostos ao tratamento com heparina (Curto et al., 2017 ; Fricain et al., 2015).

Devido à falta de dados específicos, não se fará distinção entre os diferentes anticoagulantes orais diretos (DOACs) no período perioperatório (Sié et al., 2011).

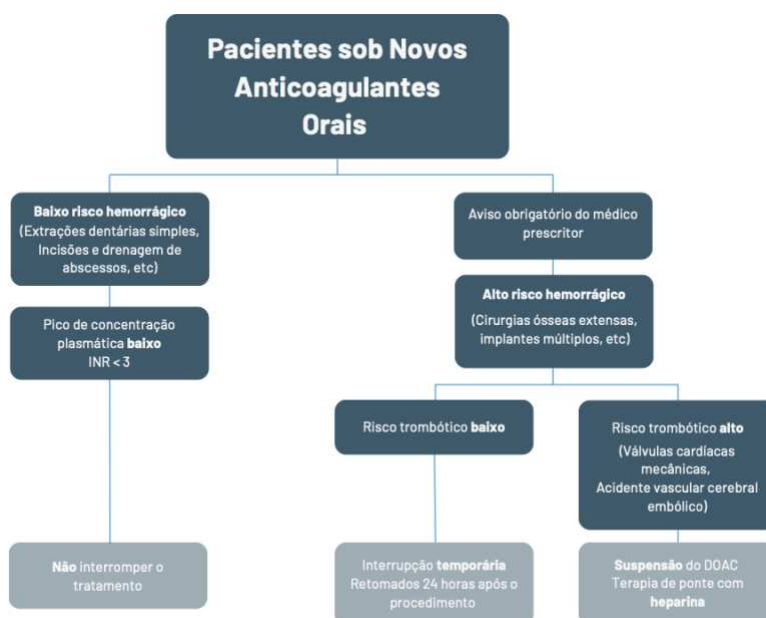


Figura 12 : Diagrama resumo de medidas para pacientes sob DOACs em cirurgias. Figura adaptada de (Curto et al., 2017 ; Dézsi et al., 2017 ; Fricain et al., 2015).

3.1.3. Consentimento e agendamento da intervenção

Antes de qualquer intervenção, o paciente deve ser informado de forma exaustiva sobre os riscos associados. O médico dentista explica as possíveis complicações que podem surgir durante ou após a intervenção, bem como as medidas a tomar em caso de hemorragia. As recomendações pós-operatórias são fornecidas verbalmente e por escrito para uma melhor compreensão, sendo detalhadas a seguir.

A escolha do momento da cirurgia é crucial. É preferível agendar a intervenção no início do dia para poder lidar com qualquer eventual complicação hemorrágica pós-operatória. Além disso, não é aconselhável marcar a consulta no final da semana pelas mesmas razões (Dézsi et al., 2017).

Em alguns casos, pode ser necessário um acompanhamento, especialmente se o paciente for idoso, ansioso ou tiver dificuldade em compreender os riscos e as instruções relacionadas com a intervenção. Nestas situações, a obtenção de consentimento informado por escrito pode ser recomendada (Dézsi et al., 2017).

3.2. Gestão perioperatória

Durante uma intervenção cirúrgica, vários elementos devem ser considerados para minimizar os riscos de sangramento e promover uma cirurgia o mais precisa e menos traumática possível (Mata et al., 2018).

3.2.1. Anestesia

A anestesia é de extrema importância. Pode induzir sangramento dependendo da área anestesiada, o que exige rigor e profundo conhecimento da anatomia.

A anestesia local do nervo alveolar inferior apresenta um risco de sangramento superior em comparação com outros tipos de anestesia. De facto, em caso de perfuração de um vaso sanguíneo durante a inserção da agulha, pode formar-se um hematoma lateral faríngeo, difícil de controlar e que pode levar à necessidade de traqueotomia. Portanto, o uso desta técnica de anestesia é desaconselhado. Preferem-se as anestésias infiltrativas e intraligamentares, que causam menos sangramento e lesão dos tecidos moles.

Para prevenir a formação de hematomas, mais frequentes em pacientes a tomar AVKs ou DOACs, e para reduzir a dor, recomenda-se administrar o produto lentamente e em pequenas quantidades. Idealmente, a injeção deve ser realizada com uma agulha fina (27G) para minimizar os potenciais danos (Mata et al., 2018 ; Muñoz-Corcuera et al., 2016).

Por fim, o uso de um anestésico com vasoconstritor, como a adrenalina ou a noradrenalina, é preferível, pois a vasoconstrição reduz localmente o risco de sangramento (Muñoz-Corcuera et al., 2016).

3.2.2. Tempo de operação

A duração de uma intervenção cirúrgica pode influenciar significativamente o seu decurso. Quanto mais prolongada for a intervenção, maior será o risco de traumatismo e complicações, tanto durante como após a cirurgia. De acordo com vários estudos, uma intervenção não deve exceder 45 minutos, pois, para além deste limite, o risco de complicações hemorrágicas aumenta (Fricain et al., 2015).

3.2.3. Risco hemorrágico perioperatório

Durante o período perioperatório, os riscos hemorrágicos e trombóticos devem ser obrigatoriamente considerados. Durante a intervenção, distinguem-se dois tipos de sangramento: o sangramento cirúrgico e o sangramento não cirúrgico.

Os sangramentos cirúrgicos ocorrem no local da operação e resultam geralmente de um hematoma em expansão ou de uma hemorragia na área operada. O cirurgião geralmente consegue controlar e reduzir estes sangramentos durante a intervenção, utilizando diversos agentes hemostáticos. Estas hemorragias podem ser causadas por diferentes fatores, como inflamação, stress cirúrgico, choque ou trauma, e podem perturbar o equilíbrio hemostático (Levy et al., 2010).

Por outro lado, os sangramentos não cirúrgicos geralmente indicam uma deficiência hemostática e manifestam-se principalmente por exsudação cutânea ou petéquias. Podem resultar de uma falha metabólica, uso de medicamentos anticoagulantes, hemodiluição, hipotermia ou alguma condição subjacente (Adams et al., 2007 ; Levy et al., 2010 ; Tanaka et al., 2009).

Embora o aumento do uso de medicamentos antitrombóticos na prática clínica represente um grande desafio, vimos que a sua manutenção pode compensar o aparecimento de complicações trombóticas durante intervenções cirúrgicas, reduzindo o risco de eventos tromboembólicos ou AVCs. De facto, a introdução destes medicamentos na cirurgia oral

representou um avanço significativo na gestão da hemostasia e trombose perioperatórias (Tanaka et al., 2009).

3.2.4. Medidas locais de hemostasia

O controlo das hemorragias baseia-se numa compreensão aprofundada dos fatores que contribuem para as mesmas. A escolha das medidas hemostáticas deve ser cuidadosamente avaliada, e a sua eficácia, bem como eventuais efeitos secundários, devem ser monitorizados de perto para manter um equilíbrio ideal (Fricain et al., 2015).

Alguns autores afirmam que medidas hemostáticas convencionais, como a sutura e a compressão, são suficientes para lidar com sangramentos perioperatórios moderados. No entanto, observou-se que a utilização destes métodos clássicos em combinação com materiais de compressão intrínseca reduz os sangramentos secundários no pós-operatório. Portanto, recomenda-se, especialmente em pacientes que tomam antitrombóticos, a utilização desta abordagem combinada para otimizar os resultados tanto durante como após a cirurgia (Costantinides et al., 2016 ; Fricain et al., 2015).

Se a intervenção apresentar um risco muito elevado e a compressão mecânica ou outras formas de hemostasia não forem viáveis, será implementado um protocolo de interrupção do DOAC. Caso o controlo da hemorragia seja insuficiente e as causas do sangramento permaneçam desconhecidas, o paciente deverá ser encaminhado para o hospital (Fricain et al., 2015).

3.2.4.1. Medidas clássicas de hemostasia mecânica

As primeiras medidas de hemostasia a serem utilizadas são métodos mecânicos, como a compressão, a sutura ou a eletrocoagulação. As suturas devem ser apertadas e colocadas a uma distância suficiente das bordas para evitar lacerar a mucosa gengival. Em seguida, a compressão do alvéolo deve ser mantida por pelo menos dez minutos, até que o sangramento cesse completamente (Fricain et al., 2015)

Estes métodos convencionais são aplicados de forma sistemática em todos os pacientes que tomam antitrombóticos, constituindo a base das medidas cirúrgicas de hemostasia.

Para pacientes tratados com aspirina ou clopidogrel e submetidos a uma extração dentária simples, o protocolo envolve a aplicação de sutura e compressão mecânica durante 30 minutos. No entanto, em caso de terapia antiplaquetária dupla com estes dois medicamentos, estas medidas podem não ser suficientes. Nestas situações, o cirurgião deverá recorrer a outros hemostáticos locais, como a compressão intrínseca ou a cola de fibrina. Esta abordagem também se aplica a intervenções mais complexas, como extrações múltiplas, independentemente da terapia antiplaquetária utilizada.

Em pacientes sob AVKs, após uma intervenção dentoalveolar simples, como uma extração, o uso de suturas não demonstrou reduzir significativamente o sangramento, sendo necessário o recurso a outros métodos complementares de hemostasia.

Em caso de substituição por heparina, se o INR for inferior a 1,5, a sutura após extrações dentárias simples não é necessária; uma compressão de 30 minutos é suficiente para controlar a hemorragia (Fricain et al., 2015).

3.2.4.2. Compressão intrínseca

A compressão intrínseca consiste na inserção de um produto hemostático diretamente no alvéolo dentário. O seu objetivo é preencher o alvéolo para estancar o sangramento e reforçar a estabilidade do coágulo sanguíneo, reduzindo assim o risco de hemorragia excessiva. É utilizada especialmente quando as técnicas convencionais se mostram insuficientes (Anne-Yvonne & Béatrice, 2008 ; Fricain et al., 2015).

Três agentes hemostáticos cirúrgicos são frequentemente utilizados: colagénio, gelatina e celulose oxidada.

O colagénio e a gelatina são dispositivos médicos hemostáticos naturais, de origem animal ou vegetal, com a vantagem de serem rapidamente absorvidos pelo organismo. Em contacto com o sangue, o colagénio e a gelatina promovem a formação de um aglomerado de plaquetas e a libertação de fibrina, contribuindo para a formação do coágulo sanguíneo.

O colagénio é apresentado sob a forma de esponjas ou compressas, obtidas a partir de colagénio bovino proveniente de tendões. Atua como uma barreira mecânica contra o

sangramento, promovendo a adesão das plaquetas e a formação do coágulo. A sua completa absorção geralmente ocorre dentro de duas a oito semanas após a intervenção. A gelatina, por sua vez, é utilizada sob a forma de compressas e é principalmente de origem suína. O seu mecanismo de ação consiste na formação de uma película gelatinosa em contacto com o sangue, estancando o sangramento e promovendo a formação do coágulo. Alguns fabricantes adicionam trombina às esponjas de gelatina para potenciar as suas propriedades hemostáticas. A gelatina é absorvida num período de quatro a seis semanas (Anne-Yvonne & Béatrice, 2008 ; Fricain et al., 2015).

Por fim, temos a celulose oxidada, derivada da oxidação da celulose vegetal. Atua mecanicamente através da compressão e absorção do sangue, promovendo a vasoconstrição através do ácido glucurónico e apresentando propriedades bactericidas. No entanto, o seu pH ácido pode impedir a adição de trombina, e a presença de glucose ácida pode retardar a cicatrização, afetando negativamente a regeneração tecidual e causando complicações locais (Anne-Yvonne & Béatrice, 2008 ; Fricain et al., 2015).

Para pacientes sob AVKs ou heparina, a utilização de uma destas técnicas de tamponamento intra-alveolar, em conjunto com as medidas convencionais, será recomendada para prevenir os riscos hemorrágicos pós-operatórios, desde que o INR se mantenha abaixo de 4. Do mesmo modo, para pacientes sob DOACs, ao manter o tratamento e realizar uma cirurgia dentoalveolar, será recomendada a combinação de hemostáticos locais com medidas convencionais para prevenir estes mesmos riscos (Fricain et al., 2015).

3.2.4.3. Solução hemostática

Como complemento à compressão intrínseca, pode ser recomendado o uso de uma solução hemostática. Destaca-se o ácido tranexâmico a 4,8% (Exacyl®), que atua como antifibrinolítico, reduzindo a degradação do coágulo de fibrina. Um estudo demonstrou que o ácido tranexâmico (TXA) foi capaz de reduzir a perda sanguínea perioperatória e parece melhorar a qualidade do local cirúrgico. Assim, recomenda-se a sua aplicação durante o período perioperatório, podendo ser diluído em elixir oral ou aplicado

diretamente em compressa no local da extração, duas vezes ao dia, por dois a cinco dias após a intervenção (AlQahtani et al., 2023 ; Fricain et al., 2015 ; Perry et al., 2007).

A eficácia do ácido tranexâmico foi especialmente comprovada, tanto na irrigação intra-alveolar como no uso em elixir oral, para prevenir sangramentos em pacientes sob AVKs com INR inferior a 4 após extração dentária (Fricain et al., 2015).

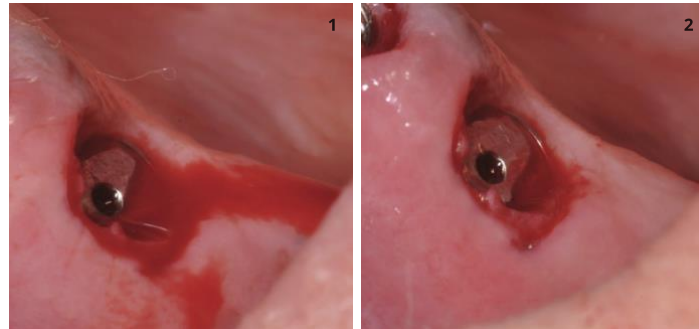


Figura 13 : Imagem antes (1) e depois (2) do controle de sangramento com o uso de ácido tranexâmico.
Imagem adaptada de (Flanagan, 2015).

3.2.4.4. Compressão extrínseca

A compressão extrínseca consiste na aplicação contínua de pressão sobre o alvéolo, assegurada por um molde de silicone confeccionado durante o procedimento cirúrgico ou por uma prótese imediata adaptada após as extrações (Boukais et al., 2010).



Figura 14 : Colocação de uma goteira de compressão de silicone após uma extração dentária, com uso de oxycelulose e suturas. Imagem adaptada de (Boukais et al., 2010).

Embora essas técnicas sejam eficazes para prevenir sangramentos, um estudo mostrou que a pressão induzida pelas goteiras pode causar dor e desconforto nos pacientes (Boukais et al., 2010).

3.2.4.5. Meios hospitalares

Algumas medidas hemostáticas são reservadas para uso hospitalar, como a utilização de cola de fibrina. Essa cola, derivada do plasma de doadores, contém fatores de coagulação, fibrinogênio e trombina, que conferem uma ação específica na hemostasia, promovendo a formação e manutenção do coágulo. Na cirurgia oral, apenas duas colas de fibrina são habitualmente utilizadas: o Tissucol Kit® e o Beriplast®, aplicadas sob a forma de gel líquido.

Poucos estudos avaliaram a eficácia das colas biológicas na cirurgia dentoalveolar em doentes sob terapêutica antitrombótica. As investigações disponíveis não demonstraram benefícios hemostáticos significativos na prevenção de hemorragias pós-operatórias em comparação com métodos convencionais ou hemostáticos cirúrgicos habituais. Adicionalmente, o seu custo elevado e a dispensa condicionada limitam a sua utilização. Contudo, em casos de hemorragias peroperatórias não controladas por estes métodos ou complicações hemorrágicas, a utilização destas colas no final do procedimento ou durante uma reintervenção cirúrgica pode melhorar a segurança hemostática (Boukais et al., 2010 ; Fricain et al., 2015).

3.3. Gestão pós-operatória

O trabalho do cirurgião prolonga-se no período pós-operatório, visando manter um nível constante de hemostasia até à completa cicatrização da ferida. Esta vigilância é particularmente crucial em doentes com risco de hemorragias significativas após a cirurgia, nomeadamente aqueles com função hemostática deficitária ou em cirurgias com elevado risco de hemorragia.

Esta fase pós-operatória é especialmente crítica devido à toma de medicação e às alterações nos hábitos alimentares que alguns doentes podem enfrentar. Exige um

acompanhamento e monitorização rigorosos, especialmente na prescrição de antibióticos e/ou analgésicos (Fricain et al., 2015).

3.3.1. Orientações para os pacientes

O doente desempenha um papel crucial no bom decorrer desta fase pós-operatória. De facto, algumas precauções serão transmitidas oralmente e por escrito, e o não cumprimento destas recomendações pode levar a hemorragias ou outros efeitos indesejáveis, como dor ou cicatrização inadequada da ferida.

Em primeiro lugar, para preservar o coágulo formado e estabilizar este tampão hemostático, é aconselhável que o doente permaneça em repouso durante pelo menos as três primeiras horas após a intervenção.

É igualmente desaconselhado tocar no local da operação, efetuar movimentos de sucção e cuspir; é preferível optar por uma alimentação morna e mole, evitando alimentos pequenos, abster-se do consumo de tabaco e álcool, aplicar gelo para diminuir a inflamação e o sangramento e, caso o doente utilize prótese, não a usar durante o período de cicatrização.

Por fim, serão fornecidas instruções sobre higiene oral e medidas a tomar em caso de hemorragia pós-operatória (Fricain et al., 2015 ; Mata et al., 2018).

3.3.2. Acompanhamento pós-operatório

O tratamento de hemorragias pós-operatórias envolve o restabelecimento dos parâmetros de coagulação para níveis normais, podendo recorrer-se a medicamentos, produtos sanguíneos ou fatores de coagulação, mantendo simultaneamente uma temperatura corporal normal e prevenindo qualquer infeção. Além disso, após um stress cirúrgico ou trauma, o equilíbrio hemostático será alterado, provocando um desequilíbrio entre o sangramento e o sistema de coagulação. É este desequilíbrio que os tratamentos antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes tentarão direcionar e estabilizar (Adams et al., 2007 ; Levy et al., 2010).

As hemorragias pós-operatórias podem ocorrer imediatamente após a intervenção ou nos dias seguintes, até uma semana depois. É fundamental monitorizar a correta cicatrização

da mucosa com um controlo pós-operatório no D+10. A relação benefício/risco da continuação dos antitrombóticos em caso de cirurgia dentoalveolar depende de uma coordenação ideal do percurso de tratamento e de uma boa adesão dos doentes, incluindo informação, adesão e educação terapêutica (Fricain et al., 2015).

Após uma cirurgia, em doentes com doença de von Willebrand, pode ser recomendado prescrever desmopressina para compensar a diminuição dos níveis de fator de von Willebrand (VWF) e fator VIII (FVIII). Caso a desmopressina não produza os efeitos desejados, pode ser considerada uma terapêutica de substituição do VWF (Saville & Brown, 2007).

Quanto à retoma dos anticoagulantes, em caso de interrupção do tratamento em doentes com dabigatrana, recomenda-se não reintroduzir imediatamente o fármaco devido ao seu efeito anticoagulante. Geralmente, os DOACs devem ser retomados dentro de 24 horas após a intervenção sem necessidade de ponte com outros anticoagulantes, pois a sua concentração plasmática atinge rapidamente um pico máximo.

Estes prazos dependerão do estado hemostático do doente, bem como da complexidade do procedimento cirúrgico e do risco de hemorragia associado. Se a intervenção apresentar elevado risco de hemorragia, a retoma pode ser considerada 24 a 48 horas após o procedimento cirúrgico. Em caso de doença renal ou hepática, a interrupção do fármaco pode ser prolongada até 4 ou 5 dias (Curto et al., 2017 ; Dézsi et al., 2017 ; Muñoz-Corcuera et al., 2016).

Paralelamente, podem ser tomadas medidas hemostáticas, como a utilização de suturas, esponjas de gelatina ou celulose, e bochechos com ácido tranexâmico, para ajudar a reduzir as hemorragias pós-operatórias. Se forem observados sangramentos ligeiros, geralmente basta interromper o fármaco e recorrer a medidas hemostáticas. Contudo, se os sangramentos persistirem ou se intensificarem, é então recomendado encaminhar o doente para o hospital (Curto et al., 2017).

É importante ter cautela na prescrição de medicação pós-operatória, como anti-inflamatórios e alguns antibióticos. Geralmente, é aconselhável utilizar paracetamol como analgésico e evitar aspirina e AINEs. Em caso de inflamação pós-operatória, podem ser utilizados corticosteroides injetáveis localmente. Em caso de dor intensa, o

paracetamol associado à codeína, um analgésico opioide, pode ser uma opção. O acompanhamento do doente nas 24 horas seguintes à intervenção é desejável, e um número de emergência deve estar disponível em caso de hemorragia excessiva (Mata et al., 2018 ; Muñoz-Corcuera et al., 2016).

É imperativo que o doente possa contactar o médico dentista em caso de necessidade. Se necessário, ele deve ser atendido com urgência para tratar rapidamente qualquer complicação hemorrágica. Se uma hemorragia secundária significativa não puder ser controlada no consultório dentário, o doente será encaminhado para um serviço hospitalar (Fricain et al., 2015).

III. CONCLUSÃO

A hipocoagulação representa um verdadeiro desafio no domínio da saúde, particularmente para os médicos dentistas. Este fenómeno suscita profundas reflexões e pode gerar situações preocupantes. Quer se trate de patologias hemorrágicas, de fatores agravantes ou da toma de medicamentos, o tratamento destes doentes deve ser rigoroso.

Relativamente aos antitrombóticos, as pesquisas demonstram que não acarretam riscos hemorrágicos significativos em cirurgia oral. Entre os diferentes tratamentos, as recomendações para os antiagregantes plaquetários e os anticoagulantes são semelhantes. Estes tratamentos apresentam poucos perigos e raramente necessitam de ser interrompidos durante os procedimentos dentários, pelo contrário, a sua manutenção pode até favorecer o bom desenrolar das intervenções.

Por outro lado, para os anticoagulantes orais diretos (DOAC), persistem algumas incertezas devido à sua recente introdução no mercado. As recomendações e precauções a tomar durante as intervenções continuam a ser vagas, e os profissionais permanecem cautelosos. No entanto, a ascensão destes medicamentos despertou um interesse crescente, conduzindo a novos estudos que contribuirão para aperfeiçoar as recomendações e melhorar as práticas.

Em suma, o tratamento de pacientes hipocoagulados em cirurgia oral deve ser metódico. Os avanços recentes na compreensão e gestão dos antitrombóticos, nomeadamente dos DOAC, prometem fornecer diretrizes mais precisas e seguras. Os profissionais devem manter-se atualizados sobre as últimas recomendações para garantir cuidados ótimos e seguros a estes doentes vulneráveis.

IV. BIBLIOGRAFIA

Adams, G. L., Manson, R. J., Turner, I., Sindram, D., & Lawson, J. H. (2007). The Balance of Thrombosis and Hemorrhage in Surgery. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21(1), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.013>

Akhtar, K. H., & Baber, U. (2024). Antiplatelet Therapy for Patients Who Have Undergone Revascularization Within the Past Year. *Medical Clinics of North America*, 108(3), 539–551. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.12.003>

Al-Amer, O. M. (2022). The role of thrombin in haemostasis. In *Blood Coagulation and Fibrinolysis* (Vol. 33, Issue 3, pp. 145–148). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001130>

Alatri, A., & Mazzolai, L. (2016). *Leur interactions medicamenteuses et leur utilisation dans des situations particulières Les nouveaux anticoagulants oraux directs.*

AlQahtani, F. A. M., Kuriadom, S. T., Varma, S., AlAnzy, H., & AlOtaibi, S. (2023). Effectiveness of tranexamic acid in orthognathic surgery: A systematic review of systematic reviews. In *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 124, Issue 6). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.101592>

Andozhskaya, Y. S., Novikov, A. S., & Petrova, M. V. (2019). Determination of the Level of Hypocoagulation to Change the Parameters of Microcirculation in the Treatment of Deep Vein Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 58(6), e451–e452. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.06.1109>

Anne-Yvonne, A., & Béatrice, B. (2008). Les agents hémostatiques chirurgicaux Hemostatic agents in surgery. In *Pharm Hosp* (Vol. 43).

Bhardwaj, R., Rath, G., & Goyal, A. K. (2018). Advancement in the treatment of haemophilia. In *International Journal of Biological Macromolecules* (Vol. 118, pp. 289–295). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.084>

Bösch, J., Bachler, M., & Fries, D. (2024). Thrombosis prophylaxis following trauma. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 37(2), 139–143. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001351>

Boukais, H., Zerrouki, W., Daïmellah, F., Nebab, A., & Mohand-Said, I. (2010). Techniques d'hémostase locale en chirurgie buccale pour les patients sous anticoagulants : étude prospective sur 800 actes. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 16(3), 131–142. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2010024>

Broos, K., Feys, H. B., De Meyer, S. F., Vanhoorelbeke, K., & Deckmyn, H. (2011). Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Reviews*, 25(4), 155–167. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>

Brummel-Ziedins, K., & Mann, K. G. (2018). Molecular Basis of Blood Coagulation. In *Hematology* (pp. 1885-1905.e8). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00126-8>

CH, H. (2013). Anti-Thrombotic Therapy: Implications for Invasive Outpatient Procedures in Dentistry. *Journal of Blood Disorders & Transfusion*, 04(06). <https://doi.org/10.4172/2155-9864.1000166>

Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Reviews*, 29(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>

Chassot, P.-G., Delabays, A., & Spahn, D. R. (2007). Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), 316–328. <https://doi.org/10.1093/bja/aem209>

Cheves, T. A., DeMarinis, S., & Sweeney, J. D. (2021). Laboratory Methods in the Assessment of Hereditary Hemostatic Disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 35(6), 1051–1068. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.002>

Coller, B. S., & Shattil, S. J. (2008). *The GPIIb/IIIa (integrin I**l**b3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend*. <https://doi.org/10.1182/blood-2008>

Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., & Wallentin, L. (2009). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *361*(12), 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0905561>

Costantinides, F., Rizzo, R., Pascazio, L., & Maglione, M. (2016). Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: A discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0170-7>

Curto, A., Albaladejo, A., & Alvarado, A. (2017). Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *9*(2), e289–e293. <https://doi.org/10.4317/jced.53219>

Dahal, K., Kunwar, S., Rijal, J., Schulman, P., & Lee, J. (2016). Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Chest*, *149*(4), 951–959. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1719>

De Revel, T., & Doghmi, K. (2004). Physiologie de l'hémostase (The Normal Haemostatic Process). *EMC-Dentisterie*, *1*(1), 71–81. [https://doi.org/10.1016/S1762-5661\(03\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S1762-5661(03)00007-2)

DeHaas, K. A. (2017). The Direct Oral Anticoagulants Apixaban, Rivaroxaban, and Edoxaban. *American Society for Clinical Laboratory Science*, *30*(1), 2–6. <https://doi.org/10.29074/ascls.30.1.2>

Dézsí, C. A., Dézsí, B. B., & Dézsí, A. D. (2017). Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. In *European Journal of General Practice* (Vol. 23, Issue 1, pp. 197–202). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1350645>

Ding, W. Y., Protty, M. B., Davies, I. G., & Lip, G. Y. H. (2022). Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation. In *Cardiovascular Research* (Vol. 118, Issue 3, pp. 716–731). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab017>

Ditisheim, S., Goossens, N., Spahr, L., & Hadengue, A. (2012). Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. *Revue Médicale Suisse*, 8(352), 1652–1656. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2012.8.352.1652>

Dutt, T., & Toh, C. H. (2008). The Yin-Yang of thrombin and activated protein C. In *British Journal of Haematology* (Vol. 140, Issue 5, pp. 505–515). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06977.x>

Elad, S., Zadik, Y., Caton, J. G., & Epstein, J. B. (2019). Oral mucosal changes associated with primary diseases in other body systems. *Periodontology 2000*, 80(1), 28–48. <https://doi.org/10.1111/prd.12265>

Espinola-Klein, C. (2022). When and How to Combine Antiplatelet and Anticoagulant Drugs? In *Hamostaseologie* (Vol. 42, Issue 1, pp. 73–79). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/a-1724-4922>

Flanagan, D. (2015). Tranexamic acid tamponade to control postoperative surgical hemorrhage. In *Journal of Oral Implantology* (Vol. 41, Issue 3, pp. e82–e89). Allen Press Inc. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-13-00158>

Floyd, C. N., & Ferro, A. (2015). Antiplatelet drug resistance: Molecular insights and clinical implications. In *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* (Vol. 120, pp. 21–27). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.03.011>

Fredenburgh, J. C., & Weitz, J. I. (2018). Overview of Hemostasis and Thrombosis. In *Hematology* (pp. 1831–1842). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00122-0>

Fricain, J.-C. (2017). Référentiels Internat chirurgie orale-1 copie. *Référentiel Internat*.

Fricain, J.-C., Mauprivez, C., Gangloff, P., Boisrame, S., Limbour, P., Albaladejo, P., Ankri, A., Campana, F., Cousty, S., Descroix, V., Gobillard, A., Iung, B., Mahe, I., Meningaud, J.-P., Monsuez, J.-J., Pautas, E., & Samson, J. (2015). Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. Argumentaire. *Medecine Buccale Chirurgie Buccale*, 21, S15–S81. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2015037>

Gebeile-Chauty, S., Pelosse, J.-J., & Diemunsch, C. (2011). Importance de l'examen clinique et des examens complémentaires. *L'Orthodontie Française*, 82(1), 27–38. <https://doi.org/10.1051/orthodfr/2010036>

Gelbenegger, G., & Jilma, B. (2022). Clinical pharmacology of antiplatelet drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 15(10), 1177–1197. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2121702>

Handin, R. I. (2016). The History of Antithrombotic Therapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(5), 987–993. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.06.002>

Haus, E. (2007). Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 59, Issues 9–10, pp. 966–984). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.11.002>

Healey, J. S., Eikelboom, J., Douketis, J., Wallentin, L., Oldgren, J., Yang, S., Themeles, E., Heidbuchle, H., Avezum, A., Reilly, P., Connolly, S. J., Yusuf, S., & Ezekowitz, M. (2012). Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: Results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*, 126(3), 343–348. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464>

Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H. C., Hacke, W., Oldgren, J., Sinnaeve, P., Camm, A. J., & Kirchhof, P. (2015). Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 17(10), 1467–1507. <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>

Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H. C., Hacke, W., Oldgren, J., Sinnaeve, P., Camm, A. J., Kirchhof, P., Ahmad, A., Heinrich-Nols, J., Hess, S., Müller, M., Münzel, F., Schwertfeger, M., Van Eickels, M., Richard-Lordereau, I., Lip, G., ... Gorenek, B. (2017). Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *European Heart Journal*, 38(27), 2137–2149. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw058>

Ho, K. H., Van Hove, M., & Leng, G. (2020). Trends in anticoagulant prescribing: A review of local policies in English primary care. In *BMC Health Services Research* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-5058-1>

Holinstat, M. (2017). Normal platelet function. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(2), 195–198. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9677-x>

Johnny, J. D. (2021). Hemostatic disorders physiology, diagnostics, and management. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 25(4), 379–382. <https://doi.org/10.1188/21.CJON.379-382>

Jurk, K., & Kehrel, B. E. (2005). Platelets: Physiology and biochemistry. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 31(4), 381–392. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916671>

Kao, T., Chen, Z., & Lin, Y. (2024). Anticoagulation for Patients With Concomitant Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 13(8). <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034176>

Kimbrel, J. D. (1993). Acquired Coagulopathies. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 5(3), 453–458. [https://doi.org/10.1016/S0899-5885\(18\)30550-1](https://doi.org/10.1016/S0899-5885(18)30550-1)

Kruse-Jarres, R., Kempton, C. L., Baudo, F., Collins, P. W., Knoebl, P., Leissing, C. A., Tiede, A., & Kessler, C. M. (2017). Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. In *American Journal of Hematology* (Vol. 92, Issue 7, pp. 695–705). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/ajh.24777>

Levy, J. H., Dutton, R. P., Hemphill, J. C., Shander, A., Cooper, D., Paidas, M. J., Kessler, C. M., Holcomb, J. B., & Lawson, J. H. (2010). Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. In *Anesthesia and Analgesia* (Vol. 110, Issue 2, pp. 354–364). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c84ba5>

Lippi, G., Franchini, M., Montagnana, M., & Favaloro, E. J. (2012). Inherited disorders of blood coagulation. In *Annals of Medicine* (Vol. 44, Issue 5, pp. 405–418). <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.576698>

Lockhart, P. B., Gibson, J., Pond, S. H., & Leitch, J. (2003). Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. *British Dental Journal*, *195*(9), 495–500. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4810660>

Mahmood, H., Siddique, I., & McKechnie, A. (2020). Antiplatelet drugs: A review of pharmacology and the perioperative management of patients in oral and maxillofacial surgery. In *Annals of the Royal College of Surgeons of England* (Vol. 102, Issue 1, pp. 9–13). Royal College of Surgeons of England. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0154>

Manon-Jensen, T., Kjeld, N. G., & Karsdal, M. A. (2016). Collagen-mediated hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *14*(3), 438–448. <https://doi.org/10.1111/jth.13249>

Marar, T. T., Matzko, C. N., Wu, J., Esmon, C. T., Sinno, T., Brass, L. F., Stalker, T. J., & Tomaiuolo, M. (2022). Thrombin spatial distribution determines protein C activation during hemostasis and thrombosis. *Blood*, *139*(12), 1892–1902. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014338>

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

Medeiros, F. B., de Andrade, A. C. P., Angelis, G. A. M. C., Conrado, V. C. L. S., Timerman, L., Farsky, P., & Dib, L. L. (2011). Bleeding Evaluation During Single Tooth

Extraction in Patients With Coronary Artery Disease and Acetylsalicylic Acid Therapy Suspension: A Prospective, Double-Blinded, and Randomized Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(12), 2949–2955. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.139>

Mega, J. L., & Simon, T. (2015). Pharmacology of antithrombotic drugs: An assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. In *The Lancet* (Vol. 386, Issue 9990, pp. 281–291). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60243-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60243-4)

Melkonian, M., Jarzebowski, W., Pautas, E., Siguret, V., Belmin, J., & Lafuente-Lafuente, C. (2017). Bleeding risk of antiplatelet drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(7), 1500–1510. <https://doi.org/10.1111/jth.13697>

Montinari, M. R., Minelli, S., & De Caterina, R. (2019). The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. In *Vascular Pharmacology* (Vol. 113, pp. 1–8). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>

Moustafa, B., & Testai, F. D. (2022). Navigating Antiplatelet Treatment Options for Stroke: Evidence-Based and Pragmatic Strategies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 22(11), 789–802. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01237-z>

Muñoz-Corcuera, M., Ramírez-Martínez-Acitores, L., López-Pintor, R. M., Casañas-Gil, E., & Hernández-Vallejo, G. (2016). Dabigatran: A new oral anticoagulant. Guidelines to follow in oral surgery procedures. A systematic review of the literature. In *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* (Vol. 21, Issue 6, pp. e679–e688). Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal. <https://doi.org/10.4317/medoral.21202>

Napeñas, J. J., Oost, F. C. D., deGroot, A., Loven, B., Hong, C. H. L., Brennan, M. T., Lockhart, P. B., & van Diermen, D. E. (2013). Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(4), 491–499. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.11.001>

Nathwani, A. C. (2022). Gene therapy for hemophilia. *Hematology*, 2022(1), 569–578. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000388>

Neuenfeldt, F. S., Weigand, M. A., & Fischer, D. (2021). Coagulopathies in intensive care medicine: Balancing act between thrombosis and bleeding. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Issue 22). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10225369>

Noris, M., & Galbusera, M. (2023). The complement alternative pathway and hemostasis. *Immunological Reviews*, 313(1), 139–161. <https://doi.org/10.1111/imr.13150>

Nunn, J. H., Sharp, J., Lambert, H. J., Plant, N. D., & Coulthard, M. G. (2000). Oral health in children with renal disease. *Pediatric Nephrology*, 14(10–11), 997–1001. <https://doi.org/10.1007/s004670050061>

Nylander, S., & Schulz, R. (2016). Effects of P2Y₁₂ receptor antagonists beyond platelet inhibition - Comparison of ticagrelor with thienopyridines. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 173, Issue 7, pp. 1163–1178). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bph.13429>

Partridge, C. G., Campbell, J. H., & Alvarado, F. (2008). The Effect of Platelet-Altering Medications on Bleeding From Minor Oral Surgery Procedures. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(1), 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.11.055>

Perry, D. J., Noakes, T. J. C., & Helliwell, P. S. (2007). Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal*, 203(7), 389–393. <https://doi.org/10.1038/bdj.2007.892>

Reyes Gil, M. (2019). Overview of the Coagulation System. In *Transfusion Medicine and Hemostasis* (pp. 559–564). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813726-0.00091-X>

Rucker, D., & Dhamoon, A. S. (2024). *Physiology, Thromboxane A2*.

Saville, M., & Brown, V. (2007). Clinical aspects of coagulation. In *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* (Vol. 8, Issue 6, pp. 234–238). <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2007.03.003>

Sharma, M., Cornelius, V. R., Patel, J. P., Davies, J. G., & Molokhia, M. (2015). Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Circulation*, *132*(3), 194–204. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267>

Sié, P. (2015). Bilan d'hémostase chez les patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD). *La Presse Médicale*, *44*(7–8), 772–778. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.06.004>

Sié, P., Samama, C. M., Godier, A., Rosencher, N., Steib, A., Llau, J. V., Van der Linden, P., Pernod, G., Lecompte, T., Gouin-Thibault, I., & Albaladejo, P. (2011). Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *104*(12), 669–676. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2011.09.001>

Singh, D., Natarajan, A., Nand, S., & Mai, H. P. (2018). Genetics of Hypercoagulable and Hypocoagulable States. *Neurosurgery Clinics of North America*, *29*(4), 493–501. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.06.002>

Stravitz, R. T., Lisman, T., Luketic, V. A., Sterling, R. K., Puri, P., Fuchs, M., Ibrahim, A., Lee, W. M., & Sanyal, A. J. (2012). Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *Journal of Hepatology*, *56*(1), 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.04.020>

Tanaka, K. A., Key, N. S., & Levy, J. H. (2009). Blood coagulation: Hemostasis and thrombin regulation. In *Anesthesia and Analgesia* (Vol. 108, Issue 5, pp. 1433–1446). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819bcc9c>

Tripodi, A., & Mannucci, P. M. (2011). The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine*, *365*(2), 147–156. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011170>

Violi, F., Basili, S., Raparelli, V., Chowdary, P., Gatt, A., & Burroughs, A. K. (2011). Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? In *Journal of Hepatology* (Vol. 55, Issue 6, pp. 1415–1427). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.008>

Yazbeck, A., Akika, R., Awada, Z., & Zgheib, N. K. (2024). Pharmacogenetic considerations in therapy with novel antiplatelet and anticoagulant agents. *Pharmacogenetics and Genomics*, 34(3), 61–72. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000520>

Zhao, Y., Cheng, Y., Luo, Y., Yao, Q., Qu, J., Sun, J., Liu, S., Xu, M., & Xiong, W. (2024). International Normalized Ratio Predicts Recurrence and Bleeding in Patients With Acute Venous Thromboembolism Who Undergo Direct Oral Anticoagulants. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 30. <https://doi.org/10.1177/10760296241246004>