



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CUIDADOS PERI-OPERATÓRIOS EM CIRURGIA ORAL
DE PACIENTES SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA
ANTICOAGULANTE – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por
Catarina Duarte Calvão
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CUIDADOS PERI-OPERATÓRIOS EM CIRURGIA ORAL DE
PACIENTES SUBMETIDOS A TERAPÊUTICA
ANTICOAGULANTE – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por
Catarina Duarte Calvão
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Paulo Rogério Figueiredo Maia

Setembro de 2020

DEDICATÓRIA

Aos meus pais,

Nunca me esquecerei que a persistência é o caminho para o êxito...

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Maia, quero agradecer todo o suporte e incentivo necessários à realização desta monografia.

À Professora Doutora Ana Azul e ao Professor Tomás Amorim, pelas fortes fontes de inspiração, oportunidades, contributos e estímulos.

Ao Professor Rui Relvas e à Dra. Fátima Valente, por todo o apoio, incentivo e acompanhamento académico.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, os valores e confiança que sempre me transmitiram.

Às minhas irmãs e sobrinhos, pelo apoio, o amor e compressão manifestados durante o meu percurso académico.

Aos meus avós, pela contribuição, acompanhamento e valorização pessoal.

À minha eterna amiga e parceira de box Madalena Soares, por ter sido o meu grande pilar ao longo destes anos. Obrigada por me fazeres acreditar que tudo é possível. Obrigada pelo apoio, o incentivo, a amizade e todos os momentos de trabalho e entre-ajuda. A box 5 será sempre a box 5.

À minha querida amiga e companheira Carolina Lopes, pela inspiração e amizade. Por todos os anos de partilha e apoio que permitiram chegarmos juntas até aqui.

Aos meus amigos António, João, Viriato, Alice, Carolina, Márcia e Maria do Mar, por tornarem estes 5 anos inesquecíveis.

Ao meu namorado, por todo o incentivo e acompanhamento durante este percurso. Tentarei ser sempre “a melhor versão de mim mesma”.

Em último, mas não menos importante, ao Instituto Universitário Egas Moniz e a todos os Professores que fizeram parte do meu percurso académico. Será sempre um Até Já!

RESUMO

O aumento da prevalência de pacientes hipocoagulados na consulta de Medicina Dentária e a necessidade de intervenções cirúrgicas pressionam a necessidade de se estabelecer normas de orientação clínicas peri-operatórias, para uma abordagem terapêutica segura e correta dos mesmos.

Os Novos Anticoagulantes Orais (Dabigatrano, Rivaroxabano e Edoxabano) surgiram como alternativa à Varfarina, apresentando eficácia semelhante e segurança superior, com menos interações alimentares, medicamentosas e menor risco de hemorragia.

Os Médicos Dentistas devem conhecer os mecanismos de coagulação sanguínea para melhor entenderem o mecanismo de ação dos anticoagulantes orais.

A avaliação do risco hemorrágico é fulcral no planejamento da cirurgia oral de um paciente submetido a terapêutica anticoagulante.

Permanece sobre os profissionais de saúde uma controvérsia acerca da necessidade de suspensão ou manutenção da terapêutica, associada ao risco de tromboembolismo e hemorragia, respetivamente.

A opção de manter ou suspender a terapia anticoagulante depende do risco hemorrágico individual e do procedimento cirúrgico a realizar. Esta decisão deve ser discutida com o Médico Assistente, sempre que necessário.

A presente revisão bibliográfica visa esclarecer quais as medidas pré, trans e pós-operatórias a tomar, de forma a diminuir as complicações cirúrgicas associadas a pacientes submetidos a terapêutica anticoagulante oral.

Palavras-Chave: Cirurgia Oral, Dabigatrano, Rivaroxabano, Edoxabano.

ABSTRACT

The increase in the prevalence of hipocoagulated patients at the dental appointment and the need of surgical intervention, drive the need of setting clinical peri-operative guidelines, for a safe and correct therapeutic approach.

The new oral anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban and Edoxaban) appeared as an alternative to Warfarin, presenting similar effectiveness and increased security, with less food and drug interactions and lower bleeding scores.

Dentists should recognize the mechanisms involved in coagulation, in order to better understand the mechanism of action of oral anticoagulants.

The evaluation of the bleeding risk is crucial in the planning of the oral surgery of a patient submitted to anticoagulation therapy.

There remains a controversy associated with health professionals, regarding the need of suspending or maintaining the therapeutic approach related to the risk of developing thromboembolisms and hemorrhage, respectively.

The option of whether to keep or suspend anticoagulant therapy depends on the individual bleeding risk and the surgical procedure to be made. This decision should be discussed with the assisting doctor, as much as needed.

The present literature review aims to clarify which measures should be taken before, during and after surgery, in order to decrease surgical complications associated with patients submitted to oral anticoagulation therapy.

Kew-Words: Oral Surgery, Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban.

ÍNDICE GERAL

| | |
|--|-----------|
| I - INTRODUÇÃO..... | 11 |
| II – DESENVOLVIMENTO..... | 15 |
| 1. HEMÓSTASE..... | 15 |
| 1.1. Mecanismos da coagulação sanguínea | 17 |
| 1.2. Cascata da coagulação | 17 |
| 1.3. Modelo atual da coagulação sanguínea | 22 |
| 1.4. Mecanismos reguladores da coagulação sanguínea..... | 24 |
| 1.5. Fibrinólise..... | 25 |
| 1.6. Testes laboratoriais da hemóstase..... | 26 |
| 1.6.1. Tempo de Sangramento – TS | 27 |
| 1.6.2. Tempo de Coagulação – TC | 28 |
| 1.6.3. Tempo de Protrombina Ativada – TP/TPA | 28 |
| 1.6.4. Tempo de Tromboplastina parcial Ativada – TTPa | 28 |
| 1.6.5. Índice de Normalização Internacional - INR..... | 28 |
| 2. TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE | 30 |
| 2.1. Heparina..... | 30 |
| 2.2. Anticoagulantes Orais Clássicos - Varfarina..... | 31 |
| 2.3. Novos Anticoagulantes Orais (NACOs)..... | 35 |
| 2.3.1. INIBIDOR DIRETO DA TROMBINA: DABIGATRANO | 36 |
| 2.3.1.1. Mecanismo de ação e farmacocinética | 37 |
| 2.3.1.2. Interações alimentares e medicamentosas | 38 |
| 2.3.1.3. Monitorização | 38 |
| 2.3.1.4. Efeitos adversos e antídotos | 39 |
| 2.3.2. INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa: RIVAROXABANO, APIXABANO, EDOXABANO | 41 |
| 2.3.2.1. Mecanismo de ação e farmacocinética | 41 |
| 2.3.2.2. Interações medicamentosas e alimentares | 43 |
| 2.3.2.3. Monitorização..... | 43 |
| 2.3.2.4. Efeitos adversos e antídotos | 44 |
| 3. IMPLICAÇÕES DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS EM CIRURGIA ORAL | 48 |
| 3.1. Risco de Hemorragia | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2. Medidas pré-operatórias: interrupção vs manutenção da terapêutica..... | 54 |
| 3.3. Medidas trans-operatórias..... | 59 |
| 3.4. Medidas pós-operatórias..... | 65 |
| III – CONCLUSÃO..... | 67 |
| IV – BIBLIOGRAFIA..... | 71 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Esquema da Via Intrínseca da coagulação sanguínea..... | 20 |
| Figura 2: Esquema da Via Extrínseca da coagulação sanguínea.. | 20 |
| Figura 3: Esquema de formação de Trombina na Via final comum de coagulação sanguínea.. | 21 |
| Figura 4: Mecanismo atual da coagulação sanguínea. | 23 |
| Figura 5: Mecanismos reguladores da coagulação sanguínea..... | 24 |
| Figura 6: Representação esquemática do processo de fibrinólise.. | 25 |
| Figura 7: Mecanismo de ação dos NACOs na cascata de coagulação.. | 37 |
| Figura 8: Monitorização do dabigatrano.. | 39 |
| Figura 9: Monitorização dos inibidores diretos do fator Xa. | 44 |
| Figura 10: Protocolo de atuação em cirurgia oral de acordo com o risco de tromboembolismo (CHA2DS2VASC) e hemorrágico (HAS-BLED)..... | 58 |
| Figura 11: Protocolo de atuação perante diferentes tipos de hemorragia em doentes com NACOs | 64 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Fatores de coagulação sanguínea..... | 18 |
| Tabela 2: Valores de referência do Coagulograma..... | 27 |
| Tabela 3: Quadro resumo das vantagens e desvantagens dos NACOs em relação à Varfarina..... | 34 |
| Tabela 4: Fatores que podem aumentar o risco de hemorragia em associação com o Dabigatrano. | 40 |
| Tabela 5: Características farmacológicas dos NACOs.. | 45 |
| Tabela 6: Alterações na coagulação causadas pelos NACOs..... | 46 |
| Tabela 7: Quadro resumo das interações medicamentosas dos NACOs..... | 47 |
| Tabela 8: Classificação dos procedimentos quanto ao risco de hemorragia., | 50 |
| Tabela 9: Principais condições médicas associadas ao aumento do risco de hemorragia. | 52 |
| Tabela 10: Principais interações medicamentosas associadas ao aumento de risco hemorrágico..... | 53 |
| Tabela 11: Principais interações medicamentosas de relevo para doentes a realizar terapia anticoagulante..... | 54 |
| Tabela 12: Tempo necessário de toma da última dose do fármaco antes do procedimento dentário invasivo..... | 55 |
| Tabela 13: Regras para interrupção do dabigatrano antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos | 56 |
| Tabela 14: Escalas CHA2DS2VASC (Risco tromboembólico) e HAS-BLED (Risco hemorrágico)..... | 57 |

LISTA DE SIGLAS

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

AT - Antitrombina

AVC - Acidente vascular cerebral

Ca²⁺ - íão cálcio

CCP - Concentrado de complexo de protrombina

CCPa - Concentrado de complexo de protrombina ativado

CI – Contra-indicado

ClCr – Clearance da creatinina

CYP - Citocromo P450

COX - Cicloxigenase

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

EHRA - European Heart Rhythm Association

ECT – Tempo de ecarina

FT - Fator tecidual

FvW - Fator de Von Willebrand

Gp-P - Glicoproteína P

HBPM - Heparinas de baixo peso molecular

HNF - Heparina não fracionada

INR - International normalized ratio (Razão Normalizada Internacional)

ISRS - Inibidor seletivo de recaptção de serotonina

ISRSN - Inibidor seletivo de recaptção de serotonina e noradrenalina

IV – Intravenosa

ISI – International sensivity index

MD – Médico Dentista

NACOs - Novos anticoagulantes orais

OMS - Organização Mundial de Saúde

PDF - Produtos de degradação da fibrina

TC - Tempo de coagulação

TP - Tempo de protrombina

TPa – Tempo de protrombina ativado

t-PA - Ativador do plasminogénio tecidual

TTPa - Tempo de tromboplastina parcial ativada

TT - Tempo de trombina

TS – Tempo de sangramento

TXA2 – Tromboxano A2

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

vW – Von Willebrand

I - INTRODUÇÃO

A Hemostasia é o processo fisiológico que permite manter a integridade das paredes vasculares e a fluidez do sangue (SDCEP, 2015).

A formação de trombos sanguíneos surge como um processo natural em resposta a um dano nos vasos sanguíneos (SDCEP, 2015). É um processo comum e apresenta consequências graves como o acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, trombose venosa profunda e embolia pulmonar (Rang, Ritter, Flower, & Henderson, 2016).

Os Anticoagulantes são fármacos que atuam ao nível da coagulação sanguínea para prevenir a formação desses trombos.

O primeiro Anticoagulante Oral disponível no mercado foi a Varfarina, um Antivitamínico K, utilizado no tratamento de trombozes venosas profundas ou arteriais, embolia arterial periférica, pulmonar e na prevenção de complicações do tromboembolismo, incluindo AVCs, pacientes com válvulas cardíacas artificiais ou fibrilhação arterial (Fenger-Eriksen et al., 2014).

Apesar da utilização da Varfarina como terapêutica anticoagulante ter uma eficácia comprovada, apresenta limitações: a necessidade de monitorização, a estreita janela terapêutica, as diversas interações alimentares, medicamentosas e os múltiplos polimorfismos genéticos que afetam a resposta ao fármaco (B. Guimarães, L. Gonçalves, A. Mansilha, 2017).

Recentemente, surgiram no mercado dois grupos de Novos Anticoagulantes Oraís (NACOs): os inibidores do fator Xa (Rivaroxabano, Apixabano e Edoxabano) e os inibidores diretos da trombina (Dabigatran), como alternativas às terapêuticas anticoagulantes convencionais, permitindo contornar algumas das suas limitações (Mata et al., 2018).

Os NACOs, também designados por anticoagulantes orais diretos, destacam-se por apresentarem maior segurança e eficácia em relação à Varfarina. Estão indicados para a

prevenção de tromboembolia em doentes com fibrilhação auricular não valvular e para a prevenção do tromboembolismo venoso, sobretudo em trombozes venosas profundas e embolia pulmonar (Figueiredo et al., 2018).

Os NACOs atuam individualmente nas proteínas de coagulação, não necessitando de monitorização laboratorial uma vez que o seu perfil farmacológico é previsível (Mata et al., 2018).

Em Cirurgia Oral são expectáveis diferentes níveis de hemorragia, durante e após os procedimentos clínicos. Desta forma, o Médico Dentista deve tomar medidas para garantir a hemóstase e minimizar os riscos hemorrágicos.

A toma de Anticoagulantes constitui um importante fator de aumento desse risco (Fenger-Eriksen, Münster, & Grove, 2014).

O desenvolvimento dos Novos Anticoagulantes Oraís tem sido crescente, no entanto as suas implicações na área da Medicina Dentária continuam a ser discutidas (Johnston, 2016).

Uma das controvérsias relativas a esta temática é a sua suspensão ou manutenção perante procedimentos cirúrgicos orais.

Assim, a gestão prévia dos riscos associados à interrupção/manutenção da terapêutica é imprescindível na tomada de decisão terapêutica do profissional de saúde (Mata et al., 2018).

As complicações hemorrágicas que necessitam de medidas para além das hemostáticas locais são raras (0,1%), sendo que não há relatos de hemorragias fatais. Por outro lado, 0,8% apresenta complicações tromboembólicas derivado da suspensão da terapêutica, e neste caso, há relatos de mortes (Pesse, De Macedo, Mestriner, & Nogueira Bataglion, 2018).

O aumento da prevalência de pacientes hipocoagulados e com necessidade de procedimentos dentários cirúrgicos, pressiona a necessidade de consciencialização dos profissionais de saúde acerca da sua monitorização e controlo peri-operatório (Mata et al., 2018).

Neste sentido, torna-se elementar o conhecimento acerca dos fármacos e métodos de atuação, consoante o risco inerente de hemorragia peri-operatória e/ou possibilidade de ocorrência de fenômenos tromboembólicos, subsequentes à manutenção ou interrupção terapêutica (Mata et al., 2018).

O objetivo deste trabalho prende-se com a necessidade de formulação e disseminação de Normas de Orientação Clínica, baseadas em evidências, que possam melhorar a prática clínica e padronizar medidas de atuação peri-operatórias em Cirurgia Oral de pacientes hipocoagulados.

II – DESENVOLVIMENTO

1. Hemóstase

A Hemostasia é o processo dinâmico fisiológico que garante a manutenção da integridade das paredes dos vasos sanguíneos e a fluidez do sangue, visando o reparo da lesão vascular e a limitação da perda de sangue (RODRIGUES, 2012). Tem por objetivo evitar a formação de um trombo vascular e a perfusão inadequada dos órgãos vitais (Katzung & Trevor, 2017).

Tanto a hemorragia excessiva como a trombose representam um desequilíbrio do mecanismo hemostático (Katzung & Trevor, 2017).

A interação de diversos fatores: vasos sanguíneos, plaquetas, fatores de coagulação e sistema fibrinolítico, permite que este processo hemostático se realize, através da formação de um coágulo sanguíneo e sua posterior dissolução após reparação vascular (RODRIGUES, 2012).

A trombina apresenta um papel central no controlo da hemostasia, exercendo inúmeras funções: clivagem dos péptidos de fibrinogénio possibilitando a formação do coágulo de fibrina, ativação plaquetária e ação anticoagulante através da ativação da Proteína C que atua como atenuadora da coagulação (Katzung & Trevor, 2017).

A Hemostasia surge em três fases: Primária, Secundária ou Coagulação e Terciária ou Fibrinólise. Estas fases atuam de forma interdependente para encerrar a ferida vascular, promover a cicatrização vascular e manter a permeabilidade dos vasos (RODRIGUES, 2012).

A Hemostasia Primária é a primeira fase de formação do trombo. Resulta da interação entre as paredes vasculares, plaquetas e proteínas adesivas (Lasne, Jude, & Susen, 2006). As plaquetas constituem o principal fator de formação do tampão hemostático (Hvas, 2016). As principais proteínas adesivas envolvidas na hemostasia primária são o fator de Von Willebrand e o Fibrinogénio (Lasne et al., 2006).

Divide-se a Hemostasia Primária em 4 fases: Vasoconstrição, Adesão, Ativação e Agregação plaquetária (RODRIGUES, 2012).

A **Vasoconstrição** visa diminuir a perda sanguínea extravascular e diminuir o fluxo sanguíneo local, através da atuação direta de substâncias vasoconstritoras sobre as células do músculo liso vascular (endotelina 1, serotonina e TXA2) (RODRIGUES, 2012).

Na **Adesão plaquetária** ao vaso lesado ocorre a união entre recetores de plaquetas (glicoproteínas e integrinas) e o Fator de Von Willebrand (FvW), o colágeno e a fibronectina (RODRIGUES, 2012).

O colagénio, FvW e as micropartículas são os principais indutores de **Ativação plaquetária**. Neste processo há um aumento de cálcio intracelular e as plaquetas sofrem uma alteração da sua forma discóide para uma forma irregular. O aumento de cálcio promove a síntese de TXA2, indutor da ativação e agregação plaquetária (RODRIGUES, 2012).

Durante a **Agregação plaquetária** ocorre a formação do tampão hemostático primário no local da lesão vascular, que serve transitoriamente para inibir o sangramento e fornecer uma superfície pró-coagulante para as fases da cascata de coagulação (RODRIGUES, 2012).

Na Hemostasia Secundária as proteínas pró-coagulantes presentes no plasma estão envolvidas num conjunto de reações enzimáticas que ocorrem, levando à formação do coágulo sanguíneo (RODRIGUES, 2012).

A Hemostasia Terciária, também chamada de fibrinólise, corresponde à degradação da fibrina mediada pela plasmina. Tem por objetivo a restauração do lúmen vascular e circulação sanguínea (Fibrinólise & Franco, 2001; RODRIGUES, 2012).

1.1.Mecanismos da coagulação sanguínea

As células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos apresentam um fenótipo anticoagulante, pelo que as plaquetas e fatores de coagulação circulantes não aderem naturalmente a estas células (Katzung & Trevor, 2017).

Na presença de lesão vascular, estas células sofrem alterações, ocorrendo exposição de proteínas da matriz subendotelial, como o Colagénio e o fator de Von Willebrand, resultando na aderência e ativação das plaquetas. Após o reparo da lesão vascular ocorre reversão do fenótipo das células endoteliais para anticoagulante (Katzung & Trevor, 2017).

O conhecimento do mecanismo hemostático é importante para entender os distúrbios hemorrágicos resultantes de defeitos da hemostasia (Katzung & Trevor, 2017).

Os pacientes que apresentam defeitos de hemostasia primária, isto é, deficiências na formação do tampão plaquetário primário (ex: doença de Von Willebrand) , apresentam por norma hemorragias em zonas superficiais, como é o caso das gengivas e da pele.

Os pacientes com defeitos no mecanismo da coagulação na hemostasia secundária (ex: hemofilia A), tendem a ter hemorragias em locais profundos, como nas articulações e no músculo (Katzung & Trevor, 2017).

1.2.Cascata da coagulação

Macfarlane e Davie & Ratnoff, em 1964, propuseram a hipótese da cascata de coagulação para explicar a fisiologia da coagulação do sangue (Fibrinólise & Franco, 2001).

Os componentes da cascata de coagulação, designados de fatores de coagulação (Tabela 1), estão presentes no sangue como zimogénios, ou seja, precursores inativos (Katzung & Trevor, 2017).

Em cada etapa da cascata de coagulação os zimogénios ou proenzimas sofrem o processo de proteólise, transformando-se na sua forma ativa, expressa pelo sufixo “a”.

Cada fator de coagulação tem a função de ativar o fator de coagulação seguinte na cascata, funcionando desta forma como um mecanismo de amplificação. A ativação sucessiva de fatores culmina na formação de trombina (fator IIa), tendo esta uma ação de clivagem dos

péptidos de fibrinogénio possibilitando a formação de polímeros de fibrina e ação anticoagulante, através da ativação da Proteína C (Katzung & Trevor, 2017).

Tabela 1: Fatores de coagulação sanguínea. Adaptado de (Katzung & Trevor, 2017).

| Componente ou Fator | |
|----------------------------|--|
| I | Fibrinogénio |
| II | Protrombina |
| III | Tromboplastina tecidual |
| IV | Cálcio |
| V | Proacelerina |
| VII | Proconvertina |
| VIII | Fator anti-hemofílico (AHF) |
| IX | Fator de Christmas |
| X | Fator Stuart-Prower |
| XI | Antecedente da tromboplastina plasmática (PTA) |
| XII | Fator Hageman |
| XIII | Fator estabilizador da fibrina |
| Proteínas C e S | |
| Plasminogénio | |

O fator tecidual e o cálcio atuam como cofatores e os restantes fatores como zimogénios (RODRIGUES, 2012).

É importante assinalar que a Vitamina K é essencial na aquisição das propriedades funcionais dos fatores II, VII, IX, X que são chamados fatores vitamina K dependentes. O papel da vitamina K vai ser a carboxilação da parte N terminal da cadeia polipeptídica dos fatores para permitir a fixação dos iões cálcio que tem um papel importante durante a coagulação (T.de Revel, 2003).

“A cascata enzimática necessita de ser controlada por inibidores, caso contrário, após início do processo hemostático, dentro de minutos todo o organismo iria sofrer a formação de inúmeros tampões plaquetários” (Rang et al., 2016).

Existem duas vias principais de formação de fibrina: a **Via Intrínseca**, cujos componentes se encontram todos no sangue, e a **Via Extrínseca**, que envolve componentes sanguíneos, mas também alguns elementos que não se encontram no meio intravascular (Rang et al., 2016).

As duas vias convergem no ponto de ativação do fator X, obtendo uma via final comum (Fibrinólise & Franco, 2001).

Do ponto de vista fisiológico da coagulação, é errado individualizar estas duas vias, uma vez que “in vivo” esta divisão não ocorre (Fibrinólise & Franco, 2001).

A **Via Intrínseca** (Figura 1), ou via “de contacto”, é ativada quando o sangue entra em contacto com uma superfície contendo cargas negativas, como é o exemplo da parede do tubo de vidro ou o colagénio (Fibrinólise & Franco, 2001; John E. HaLL, 2017).

Nesta via, o trauma sanguíneo causa ativação do fator XII (fator de Hageman) em XIIa (1), que por sua vez ativa o fator XI (2). Esta reação necessita do cininogénio de alto peso molecular e é acelerada pela pré-caliceína. Posteriormente o fator XI ativado ativa o fator IX (3). O fator IX juntamente com o fator VIII ativado e os fosfolípídeos plaquetários, ativa o fator de X da coagulação (4), desencadeando a formação de trombina e consequente formação de fibrina (Fibrinólise & Franco, 2001; Rang et al., 2016).

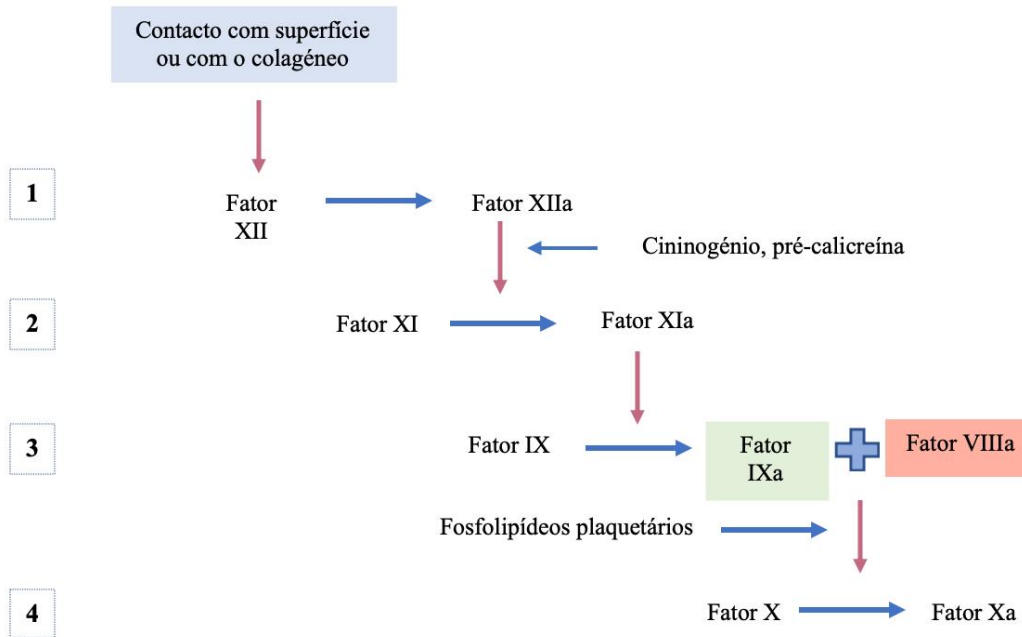


Figura 1: Esquema da Via Intrínseca da coagulação sanguínea. Adaptado de (John E. HaLL, 2017).

A **Via Extrínseca** (Figura 2) inicia-se com a exposição e libertação do Fator Tecidual (FT), após lesão endotelial (1). O FT é o recetor celular do fator VII, que na presença de Ca^{2+} se ativa em fator VIIa, formando o complexo FT-VIIa que ativa o fator X (2) para formar o ativador de protrombina (Rang et al., 2016).

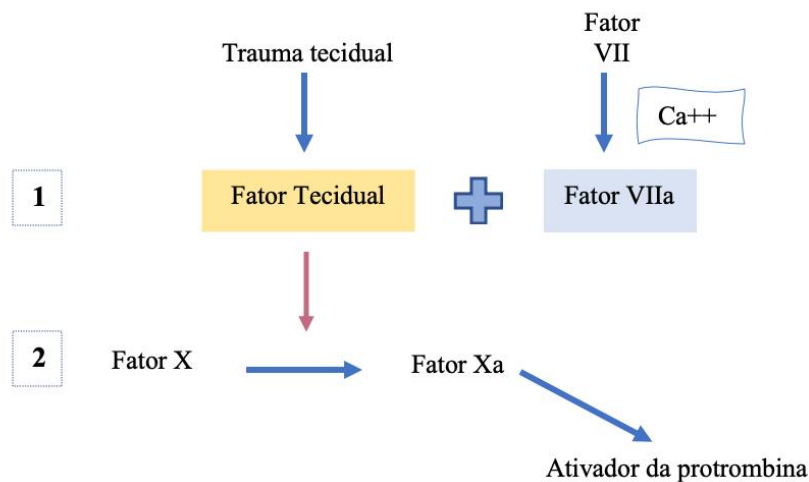


Figura 2: Esquema da Via Extrínseca da coagulação sanguínea. Adaptado de (John E. HaLL, 2017).

Na **Via Final comum** (Figura 3), a ativação dos vários fatores de coagulação ocorre devido à presença de catalisadores de superfície, como fosfolípidos ácidos, disponíveis durante a ativação das plaquetas. Assim, a coagulação é sustentada pela amplificação de fator Xa, uma vez que o complexo inicial FT-VIIa é rapidamente inativado no plasma pelo inibidor da via do Fator Tecidual e pela Antitrombina III (Fibrinólise & Franco, 2001; Rang et al., 2016).

O fator Xa, na presença de Ca^{2+} suficiente, fosfolípido e fator Va, ativa a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa) (1), a principal enzima da cascata de coagulação. A trombina provoca a polimerização das moléculas de fibrinogénio em fibrina (2), em 10 a 15 segundos. Desta forma, o fator determinante da coagulação é o ativador da protrombina e não as reações subsequentes a esse ponto (John E. HaLL, 2017; Rang et al., 2016).

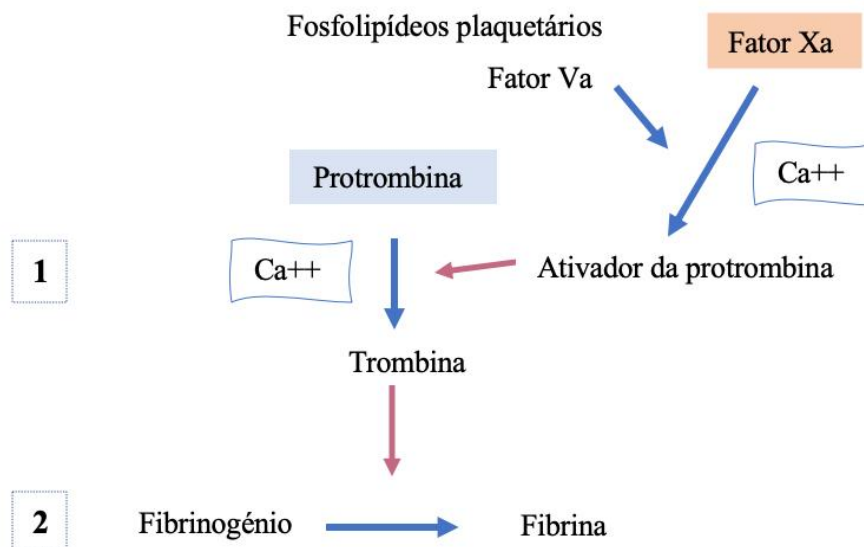


Figura 3: Esquema de formação de Trombina na Via final comum de coagulação sanguínea. Adaptado de (John E. HaLL, 2017).

1.3. Modelo atual da coagulação sanguínea

O modelo atual que explica o processo de coagulação sanguínea divide-o em 3 fases: Iniciação, Amplificação e Propagação, representadas na Figura 4, que ocorrem na superfície celular portadora de fator tecidual e plaquetas (RODRIGUES, 2012).

A **Fase de Iniciação** (Fig. 4.1) ocorre na superfície celular (células endoteliais, monócitos, fibroblastos) mediante a exposição do FT que se encontra em circulação, após lesão vascular, formando-se um complexo FT/VIIa. Este complexo inicia a coagulação através da ativação dos fatores X e IX. O fator Xa ativa o fator V que ao se tornar Va associa-se ao fator Xa formando o complexo protrombinase Xa/Va. Este complexo converte a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa) (RODRIGUES, 2012).

O fator IXa tem a capacidade de se deslocar para outras superfícies celulares e para a superfície das plaquetas, tornando-as ativas para iniciar a fase de amplificação (RODRIGUES, 2012).

A **Fase de Amplificação** (Fig. 4.2) inicia-se na superfície das plaquetas após formação da trombina na fase de iniciação, que tem como funções: ativar as plaquetas, ativar o fator V na superfície das plaquetas, ativar o fator XI e dissociar o complexo VIII/vW. O fator vW livre participa assim na adesão e agregação plaquetária no local da lesão vascular (RODRIGUES, 2012).

A **Fase de Propagação** (Fig. 4.3) começa quando todos os fatores anteriormente descritos forem ativados na superfície plaquetar. O fator IXa ativado na fase de iniciação liga-se ao fator VIII libertado na fase de amplificação formando um complexo tenase IXa/VIIIa, capaz de ativar o fator X. O fator Xa ativa o fator V que ao se tornar Va associa-se ao fator Xa formando o complexo protrombinase Xa/Va (RODRIGUES, 2012).

Neste fase da coagulação várias plaquetas são recrutadas para o local da lesão e formam-se numerosos complexos tenase IXa/VIIIa e protrombinase Xa/Va na superfície das mesmas. Consequentemente inúmeras quantidades de protrombina são convertidas em trombina que promove a formação de polímeros de fibrina por clivagem do fibrinogénio.

A polimerização da fibrina favorece a formação de um coágulo estável de fibrina (RODRIGUES, 2012).

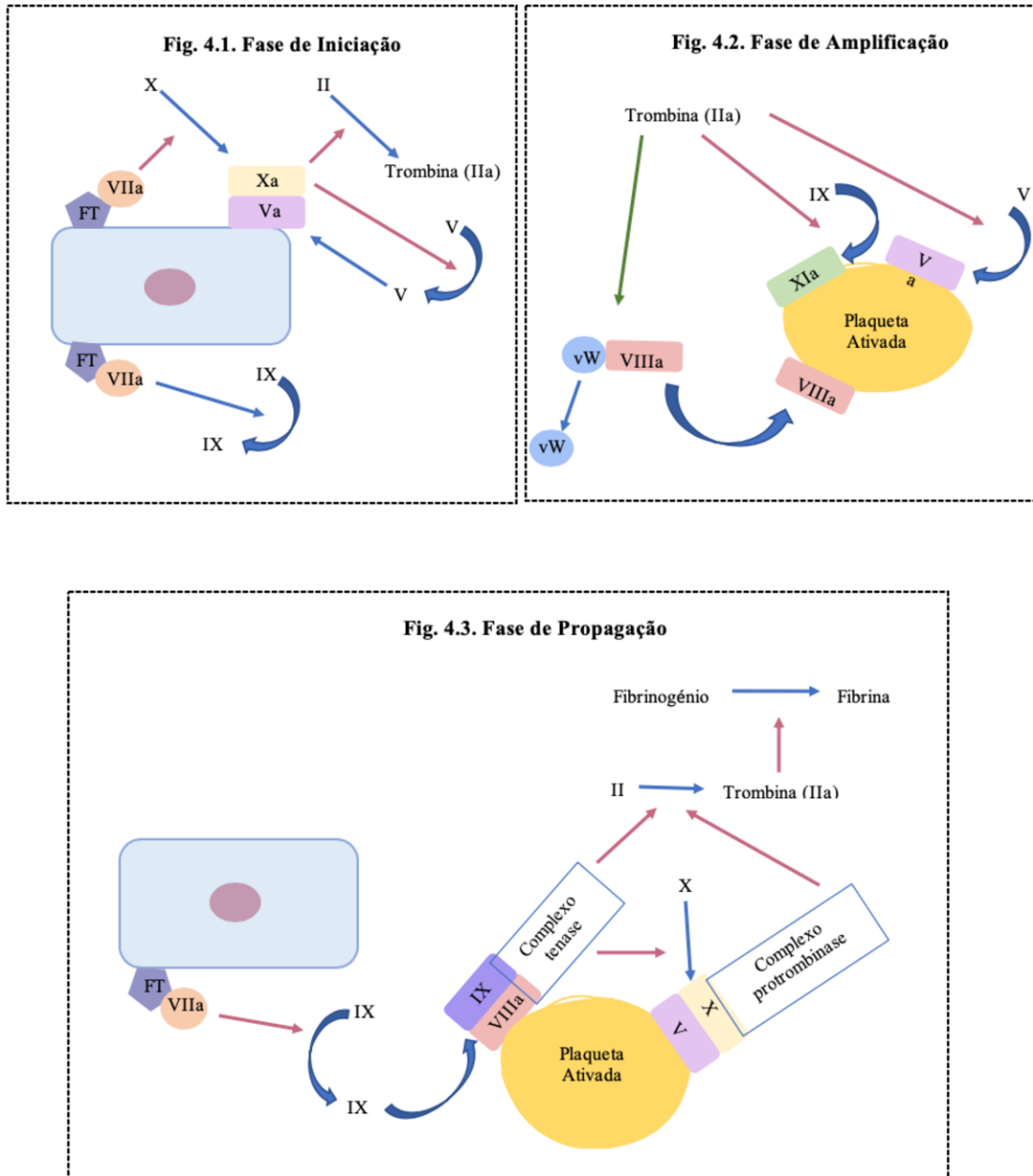


Figura 4: Mecanismo atual da coagulação sanguínea. Adaptado de (RODRIGUES, 2012)

1.5.Fibrinólise

A Fibrinólise é o processo de degradação da fibrina pela plasmina (Fibrinólise & Franco, 2001).

A plasmina circula naturalmente na sua forma inativa, como plasminogénio. O plasminogénio é produzido pelo fígado.

Quando ocorre uma lesão vascular, as células endoteliais sintetizam e libertam o ativador do plasminogénio tecidual (t-PA) que converte o plasminogénio em plasmina (Katzung & Trevor, 2017).

A plasmina, por sua vez, realiza a digestão proteolítica da fibrina, convertendo-a em produtos de degradação da fibrina (PDF), evitando a obstrução vascular, como esquematizado na figura 6 (Annichino-Bizzacchi & de Paula, 2018).

Tal como a cascata de coagulação, também o processo de fibrinólise apresenta mecanismos reguladores, demonstrados na figura 6.

As células endoteliais sintetizam inibidor do ativador do plasminogénio (PAI), que inibe o t-PA. A antiplasmina, a2, circula em altas concentrações na corrente sanguínea e, em condições fisiológicas, é capaz de inativar a plasmina que não se encontra ligada a coágulos (Katzung & Trevor, 2017).

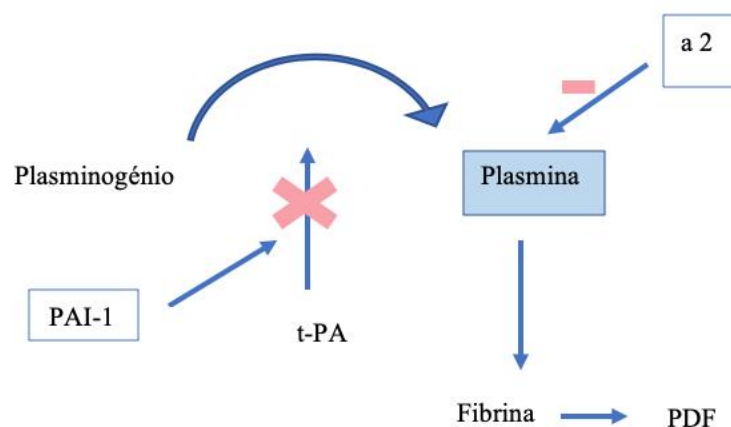


Figura 6: Representação esquemática do processo de fibrinólise. Adaptado de (Fibrinólise & Franco, 2001).

Tanto o plasminogénio como a fibrina apresentam domínios proteicos especializados, chamados de Kringles, que se ligam ao coágulo de fibrina através de lisinas expostas sobre o mesmo, o que determina a especificidade dos coágulos. Essa especificidade é controlada pelos níveis fisiológicos de t-PA (Katzung & Trevor, 2017).

A nível farmacológico, os níveis de t-PA utilizados na terapia trombolítica promovem a perda da especificidade dos coágulos, aumentando por este motivo o risco de hemorragia (Katzung & Trevor, 2017).

1.6. Testes laboratoriais da hemóstase

A anamnese deve incluir perguntas acerca de distúrbios hemorrágicos, equimoses, problemas de coagulação, sangramento menstrual excessivo, epistaxis frequentes, entre outras. A História familiar de problemas de coagulação também deve ser registada, bem como todos os medicamentos que o paciente toma (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

Os testes laboratoriais são importantes meios de diagnóstico complementar, contribuindo para o planeamento do ato cirúrgico e seu prognóstico (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

Torna-se importante que o Médico Dentista saiba quais as indicações dos testes laboratoriais para os poder indicar e interpretar os resultados (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

O Hemograma é um dos exames mais utilizados devido à vasta informação que fornece, facilidade de realização e custo reduzido. O Hemograma é normalmente pedido em avaliações pré-operatórias e a toma de anticoagulantes constitui uma das suas indicações. O Hemograma completo é composto pelo eritrograma (avalia os glóbulos vermelhos ou eritrócitos), série plaquetária e leucograma (avalia os glóbulos brancos ou leucócitos) (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

Na série plaquetária ou contagem de plaquetas, o valor normal de plaquetas varia entre 150.000 e 450.000/m³. A trombocitopenia é definida por um número de plaquetas inferior

a 140.000 células/m³, sendo que uma contagem inferior a 100.000 células/m³ pode resultar numa hemorragia excessiva pós-operatória. A trombocitose é caracterizada por um aumento do número de plaquetas, cujo valor varia entre 600.000 e 1 milhão de células/m³ ou mais.

A trombocitopénia favorece o aparecimento de hemorragia peri e pós-operatória, enquanto que a trombocitose pre-dispõe o paciente para a formação de trombos, com risco de trombose (Rizzatti & Franco, 2001).

O Coagulograma consiste num conjunto de testes que avaliam a coagulação do paciente, capaz de detetar alterações da hemostasia primária e secundária (cascata da coagulação). É composto por: TS - tempo de sangramento; TC – tempo de coagulação; TP ou TPA – tempo de protrombina ativada; TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativada; INR – índice de normalização internacional (Rizzatti & Franco, 2001). Os valores de referência encontram-se representados na tabela 2.

Tabela 2: Valores de referência do Coagulograma. Adaptado de (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

| Testes | Valores |
|--|--|
| TS – tempo de sangramento | 3 a 7 minutos |
| TC – tempo de coagulação | 3 a 9 minutos |
| TP/TPA – tempo de protrombina ativada | 11 a 15 segundos |
| TTPa – tempo de tromboplastina parcial ativada | 25 a 40 segundos |
| INR – índice de normalização internacional | INR entre 0,9 e 1 - normal INR menor que 2 - baixo risco INR entre 2 e 3 – médio risco INR > 3 – alto risco |

1.6.1. Tempo de Sangramento – TS

O tempo de sangramento avalia a hemostasia primária através da análise do número de plaquetas e respetiva função. Este teste mede o tempo que o paciente demora desde uma incisão cutânea padronizada, até formar um tampão hemostático (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

O tempo de sangramento normal varia entre 3 e 7 minutos, sendo que se encontra prolongado quando há presença de anormalidades plaquetárias (Rizzatti & Franco, 2001).

1.6.2. Tempo de Coagulação – TC

O teste de coagulação apresenta baixa sensibilidade e reprodutibilidade variável, pelo que é substituído pelo Tempo de Protrombina Parcialmente Ativada (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

1.6.3. Tempo de Protrombina Ativada – TP/TPA

O Tempo de Protrombina avalia a hemostasia secundária, ou seja, o tempo que o plasma leva até formar o coágulo sanguíneo. O TP normal varia entre 11 e 15 segundos.

Assim, anormalidades nos fatores VII, V, X, protrombina e fibrinogénio, podem prolongar o TP, que na prática clínica, se verifica como uma hemorragia pós-operatória anormal (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014; Rizzatti & Franco, 2001).

1.6.4. Tempo de Tromboplastina parcial Ativada – TTPa

O Tempo de Protrombina Parcialmente Ativada avalia a eficácia das vias intrínseca e comum da cascata de coagulação. Um TTPa normal varia entre 25 e 40 segundos. Quando aumentado pode indicar complicações hemorrágicas mais leves (5 a 40 segundos acima do valor normal) ou significativas (se valores mais prolongados) (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

1.6.5. Índice de Normalização Internacional - INR

O INR, adotado pela OMS em 1982, é uma medida padronizada mundialmente, que deriva do Tempo de Trombina e calcula-se através do rácio entre o TP do paciente e o TP normal. Os anticoagulantes orais são avaliados apenas pelo INR (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

$$INR = \left(\frac{TP \text{ paciente (segundo)}}{TP \text{ normal (segundos)}} \right)^{ISI}$$

Os valores de INR podem estar aumentados em pacientes que realizem terapêutica anticoagulante (Olívia Ferreira do Amaral et al., 2014).

Os valores de INR para um paciente normal variam entre 0,9 e 1,0. Para um paciente anticoagulado, os valores variam entre 2,0 e 3,0. Existem algumas controvérsias relativas ao valor máximo de INR para se poder realizar procedimentos cirúrgicos orais, sendo que alguns autores consideram 3,0 como valor máximo, como é o caso da Sociedade Japonesa de Cirurgiões Orais, enquanto que outros autores, como Daroit et al. (2017) defendem que se podem realizar pequenas cirurgias orais desde que o valor do INR seja inferior a 4,0 (Pesse et al., 2018).

As recomendações internacionais atuais determinam que com INR superior a 4,0, os pacientes apresentam um risco considerável de hemorragia, sem benefício clínico (Pesse et al., 2018).

O exame de eleição para usuários de Varfarina é o Tempo de Protrombina, expresso em INR, uma vez que 3 (II, VII, X) dos 5 fatores que influenciam o TP são dependentes de Vitamina K (Pesse et al., 2018).

2. Terapêutica Anticoagulante

Os fármacos anticoagulantes atuam na cascata da coagulação, modificando-a, quando existem defeitos na mesma, tendo por objetivo prevenir a formação de coágulos sanguíneos. (Pesse et al., 2018; Rang et al., 2016). Estes fármacos são utilizados na prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVCs), embolismos sistêmicos, fibrilhação auricular e profilaxia/tratamento de tromboembolismos e trombozes venosas (Fernandes, Manuel, & Martinez, 2018).

Os defeitos hereditários de fatores de coagulação são raros, sendo que a Hemofilia Clássica é causada pela deficiência do fator VIII e a Hemofilia B ou Doença de Christmas é originada pela ausência do fator IX, também designado por fator de Christmas (Rang et al., 2016).

Os defeitos adquiridos da coagulação são mais frequentes que os hereditários, sendo as causas relacionadas com doenças hepáticas, deficiência de Vitamina K e excesso de terapia anticoagulante oral (Rang et al., 2016).

A terapêutica anticoagulante convencional é iniciada com heparina não fracionada e heparinas de baixo peso molecular, por via IV, e é mantida durante um período mínimo de 5 dias, como transição para uma posterior anticoagulação estável a longo prazo com um antagonista da vitamina K (Varfarina) (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

Podemos dividir os fármacos em **Heparinas** (não fracionadas e de baixo peso molecular) e **Anticoagulantes Oraís** (clássicos e novos) (Pesse et al., 2018).

2.1. Heparina

A Heparina, descoberta por um estudante do Hospital John Hopkins, constitui uma família de glicosaminoglicanos sulfatados e está presente nos mastócitos (Rang et al., 2016).

Subdivide-se em heparinas de baixo peso molecular, **HBPM**, (ex: Enoxaparina, Dalteparina) e Heparinas não fracionadas, **HNF**. As HBPM têm uma ação mais longa

que as heparinas não fracionadas e são geralmente mais utilizadas, sendo as segundas destinadas a situações especiais, como insuficiência renal, para as quais as HBPM estão contraindicadas (Rang et al., 2016).

As heparinas inibem a coagulação por ativação da Antitrombina III, sendo que apenas atuam diretamente sobre a trombina se se ligarem a esta ao mesmo tempo que se ligam à Antitrombina III (Rang et al., 2016).

A heparina é administrada por via intravenosa ou subcutânea, devido à sua elevada carga. O principal efeito adverso é a hemorragia, que se trata interrompendo-se a terapêutica e administrando, se necessário, **sulfato de protamina** (Rang et al., 2016).

2.2. Anticoagulantes Oraís Clássicos - Varfarina

A Varfarina é o principal fármaco antagonista da Vitamina K e foi introduzido em 1950, como agente antitrombótico em seres humanos (Rang et al., 2016; Katzung & Trevor, 2017).

Está indicado para prevenção do tromboembolismo venoso, embolia sistêmica em pacientes com próteses valvulares cardíacas, enfarte do miocárdio e tratamento de tromboes venosas profundas ou arteriais, embolia arterial periférica e pulmonar (Fenger-Eriksen et al., 2014).

A Vitamina K atua como cofator para a carboxilação dos fatores II, VII, IX e X, e das proteínas C e S, permitindo a sua ativação e ligação ao vaso sanguíneo. Quando a Vitamina K entra nesta reação fica na sua forma oxidada, necessitando de ser reduzida para voltar a uma nova reação. Esta regeneração não ocorre quando há presença de Antivitamínicos K (Katzung & Trevor, 2017).

A Varfarina atua como anticoagulante cumarínico, bloqueando a γ -carboxilação de resíduos presentes na trombina, de fatores de coagulação, VII, IX e X, e das proteínas C e S. Este bloqueio resulta na inativação desses fatores e consequente incapacidade de ligação dos mesmos ao vaso sanguíneo (Katzung & Trevor, 2017).

A Varfarina apresenta uma biodisponibilidade oral de 100% e forte ligação à albumina plasmática, o que justifica a sua longa semi-vida (36h) no plasma (Katzung & Trevor, 2017).

Como efeitos adversos, as hemorragias são mais frequentes, pelo que a sua prescrição é contra-indicada em pacientes com elevado risco de hemorragia ou história prévia de anemias.

A Varfarina atravessa a placenta, podendo causar hemorragias fetais e afetar os resíduos de γ -carboxiglutamato presentes no osso e no sangue, capaz de originar defeitos na formação dos ossos. Desta forma, nunca deve ser administrada durante a gravidez (Katzung & Trevor, 2017).

A Varfarina tem elevada eficácia comprovada, no entanto apresenta desvantagens, como a necessidade de ajuste individual da dose, a monitorização periódica do INR, as interações medicamentosas e alimentares, que limitam a terapêutica (Fernandes et al., 2018).

Varfarina Vs NOACs

A Varfarina, entre os antagonistas da vitamina K, era o fármaco mais prescrito. Devido às suas limitações, surgiu a necessidade de desenvolver uma nova geração de anticoagulantes capazes de melhorar a sua eficácia e segurança. Assim, surgem os Novos Anticoagulantes Orais.

Os Novos Anticoagulantes apresentam inúmeras vantagens quando comparadas com a Varfarina, entre elas destacam-se a ampla janela terapêutica, com doses fixas e comportamento mais previsível; rápido início de ação, o que elimina a necessidade de um tratamento inicial com um anticoagulante parentérico; curto tempo de semivida; menos interações medicamentosas e alimentares; ausência de necessidade de monitorização regular. Apesar das suas vantagens, a falta de padronização de testes de monitorização, os custos mais elevados da terapêutica e a necessidade de ajuste em casos de insuficiência renal são considerados aspetos negativos relativamente a esta terapêutica (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017). A tabela 3 apresenta um resumo das vantagens e desvantagens dos NACO em relação à Varfarina.

A aderência à terapêutica é um fator chave na eficácia do tratamento, dependendo de diversas condições como o nível de educação, a estabilidade social, a informação acerca da medicação, a relação entre o médico e o paciente e a severidade da doença.

Problemas psiquiátricos, tais como depressões ou demência, podem comprometer a aderência à terapêutica, pelo que a escolha do fármaco mais indicado deve ter em conta todos esses fatores (Luger et al., 2015).

A necessidade de controlo periódico da terapêutica com Varfarina transmite alguma segurança aos pacientes na medida em que se sentem mais acompanhados durante o tratamento. Por outro lado, esse controlo apertado causa alguma ansiedade e pode ser um dos motivos pelos quais a aderência não é a desejada (Luger et al., 2015).

O estudo coorte realizado pelo Hospital Universitário de Frankfurt, pelo departamento de Neurologia (Luger et al., 2015), concluiu que a aderência à terapêutica com NACO devido a AVC, sobretudo em condições crónicas, é muito baixa, chegando a 50%, após 1 ano de início de tratamento.

Apesar desta baixa aderência, a comparação com a terapêutica com Varfarina não tem diferenças significativas.

Neste estudo, concluiu-se ainda que a alteração de medicação anticoagulante, geralmente para outro anticoagulante, foi superior no caso do Dabigatrano (28,9%), em comparação com a Varfarina (16,4%) e o Rivaroxabano (11,4%) e que os motivos desta troca se deviam a efeitos colaterais gastrointestinais, alteração da função renal e a preferência pela dosagem de 1 toma por dia.

Como conclusão, este estudo afirma que não houve diferenças estatisticamente significativas na aderência à terapêutica entre a Varfarina e os Novos Anticoagulantes Oraís.

Os NOACs demonstraram ser equivalentes ou superiores à Varfarina na eficácia da prevenção de AVC e embolias sistémicas (Anticoagulados et al., 2018).

Segundo Mansilha et al. (2017) os estudos que comparam os NACOs com a terapêutica convencional demonstram a não inferioridade dos anticoagulantes orais diretos sendo estes tão ou mais eficazes do que os AVKs, apresentando maior segurança associada a um menor número de eventos hemorrágicos. Comparando com os NACOs, Clemm et al.

(2016) e Miranda et al. (2016) concluem que existe um maior risco hemorrágico em pacientes medicados com AVKs durante o período pós-operatório. Descrevem que os NACOs não necessitam da substituição por Heparina Baixo Peso Molecular (HBPM), pois apresentam uma diminuição previsível dos efeitos anticoagulantes.

Tabela 3: Quadro resumo das vantagens e desvantagens dos NACOs em relação à Varfarina. Adaptado de (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

| Vantagens | Desvantagens |
|--|--|
| Ampla janela terapêutica, apresentando dosagens fixas com efeito anticoagulante previsível | Custos elevados da terapêutica |
| Não necessitam de monitorização regular do INR. Maior comodidade | Falta de testes de monitorização padronizados |
| Rápido início de ação que elimina a necessidade de um tratamento inicial com um anticoagulante parentérico | A falta de necessidade de monitorização pode favorecer a falta de adesão |
| Transição mais fácil de e para outros anticoagulantes | As tomas em falta podem ocasionar um risco maior devido à curta semi-vida |
| Mais fácil manuseamento peri-operatório do doente | Necessário monitorização renal e ajuste da dose. Contra-indicados quando $ClCr < 15-30$ ml/min |
| Menos interações com medicamentos / alimentos | Incidência mais elevada de hemorragia GI (rivaroxabano e dabigatrano) e taxa de descontinuação |
| Menos risco de hemorragia intracraniana e menos risco de complicações hemorrágicas, reduzindo a necessidade de um antídoto | |

2.3. Novos Anticoagulantes Orais (NACOs)

Os Novos Anticoagulantes Orais constituem a terapêutica de primeira linha que visa prevenir acidentes vasculares cerebrais e embolias sistêmicas em pacientes com fibrilhação auricular não-valvular, e no tratamento/prevenção do tromboembolismo venoso, inibindo de forma seletiva um fator da coagulação (January et al., 2019).

Estes dividem-se em inibidores diretos da trombina – fator IIa (Dabigatrano) e inibidores diretos do fator Xa (Rivaroxabano, Apixabano e Edoxabano) (Fernandes et al., 2018).

Com a disponibilidade de vários agentes, torna-se um desafio selecionar o NACO mais apropriado (Sikorska & Uprichard, 2017).

Ao contrário da Varfarina, estes fármacos apresentam uma elevada janela terapêutica e para além de não necessitarem de monitorização periódica através da avaliação do INR, apresentam dosagens fixas com um efeito anticoagulante previsível. Possuem ainda outras características desejáveis, como rápido início de ação e poucas interações medicamentosas e alimentares (Fernandes et al., 2018). As características farmacológicas dos novos anticoagulantes orais estão resumidas na Tabela 5.

No entanto, como desvantagens associam-se a custos elevados e falta de testes de monitorização padronizados (Fernandes et al., 2018).

Os efeitos destes fármacos na cascata de coagulação estão descritos na Tabela 6.

2.3.1. INIBIDOR DIRETO DA TROMBINA: DABIGATRANO

A **Trombina** assume um papel fulcral na cascata da coagulação, tendo duas funções: ativação dos fatores V, VIII e XI e ativação da Proteína C que, por sua vez, inibe os fatores Va e VIIIa, estimulando a lise dos coágulos (Fernandes et al., 2018).

Desta forma, a trombina constitui um fator alvo de atuação dos fármacos anticoagulantes, através da ligação seletiva e reversível ao seu domínio ativo, o que impede a formação de fibrina e a ativação dos fatores V, VIII e XI, como é o caso do Dabigatran (Figura 7) (Fernandes et al., 2018).

Os inibidores diretos da trombina orais apresentam vantagens como uma biodisponibilidade e farmacocinética previsíveis, permitindo a utilização de doses fixas e respostas à terapêutica também mais previsíveis, o que torna desnecessária a monitorização da coagulação de forma rotineira. O seu rápido início de ação e término proporcionam um efeito anticoagulante imediato, evitando a sobreposição de outros fármacos anticoagulantes (Katzung & Trevor, 2017).

Desde Março de 2008 o **Dabigatran** é comercializado em Portugal e está disponível nas dosagens de 75, 110 e 150mg (Fernandes et al., 2018).

Relativamente à posologia, foram registados mais casos de hemorragias na dosagem de 150mg, porém quando comparado com a Varfarina, apresenta uma maior redução dos casos de AVC e embolia sistémica (Fernandes et al., 2018).

O seu perfil de segurança é dose-dependente (Fernandes et al., 2018).

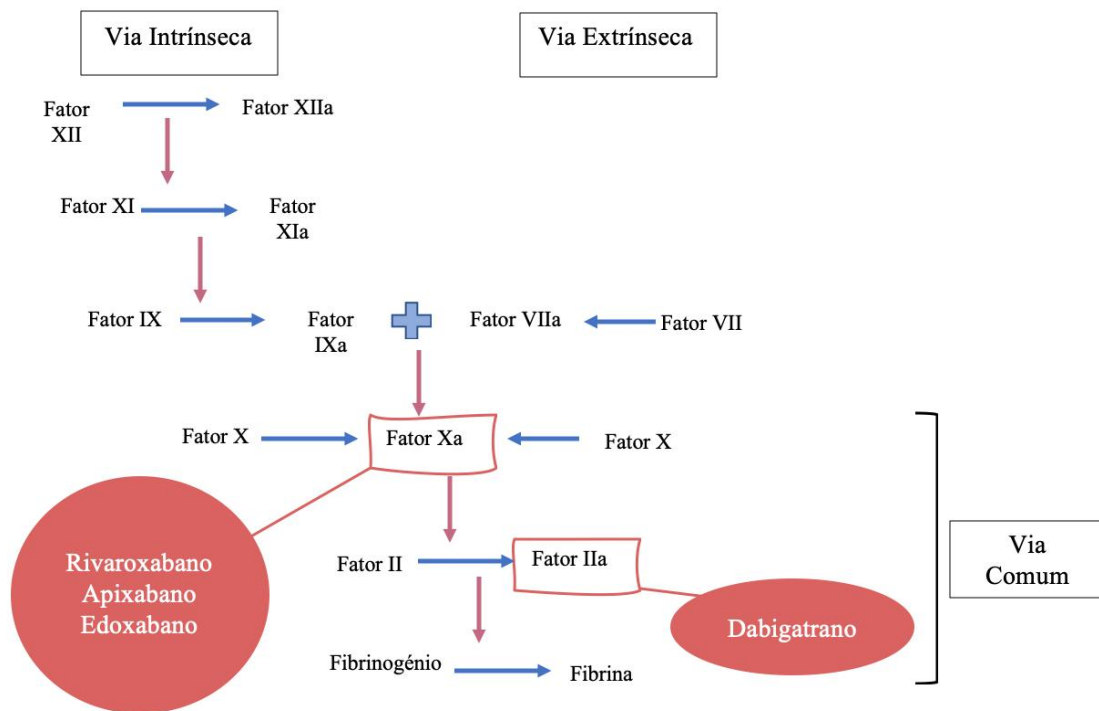


Figura 7: Mecanismo de ação dos NACOs na cascata de coagulação. Adaptado de (RODRIGUES, 2012).

2.3.1.1. Mecanismo de ação e farmacocinética

O Dabigatran é um inibidor direto da trombina, esteja esta livre ou ligada à fibrina. É administrado por via oral sob a forma de profármaco (dabigatran etexilato) e é rapidamente convertido na sua forma ativa (dabigatran) (Fernandes et al., 2018).

Apresenta um tempo de semivida de **12 a 17 horas**, no entanto, como é excretado cerca de 80% pelos rins, este valor pode ser alterado nos idosos, pelo que nesses casos (idosos acima de 80 anos) são necessários ajustes na dose. Em doentes com insuficiência renal grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$), este fármaco está contra-indicado (Fernandes et al., 2018; Sikorska & Uprichard, 2017).

Apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas (~6%), pelo que a sua dissociação é mais fácil se for necessária a reversão do efeito anticoagulante (Fernandes et al., 2018).

O Dabigatran atravessa a placenta e é secretado no leite materno pelo que está contra-indicado durante a gravidez e amamentação (Sikorska & Uprichard, 2017).

2.3.1.2. Interações alimentares e medicamentosas

A sua absorção não é influenciada pela presença de alimentos, sendo apenas acelerada pelo ácido tartárico que reveste as cápsulas (Fernandes et al., 2018).

Dado o transporte através da glicoproteína-P (Gp-P), surgem interações com os fármacos inibidores da glicoproteína-P (imunossupressores e antifúngicos azóis, como é o caso do cetoconazol) e os seus indutores (rifampicina e alguns antiepiléticos, como a carbamazepina). Estes fármacos, aumentam e diminuem, respetivamente os níveis de dabigatrano (Fernandes et al., 2018). O uso concomitante de amiodarona, quinidina e clopidogrel aumentam o efeito do dabigatrano (Katzung & Trevor, 2017).

A Tabela 4 apresenta quais os fatores que podem aumentar o risco de hemorragia, quando associados ao dabigatrano.

2.3.1.3. Monitorização

Uma das vantagens dos NACOs em relação aos anti-vitámicos K reside no facto de estes não requererem monitorização laboratorial regular, nem haver necessidade de ajustes na dose em resposta a alterações nos parâmetros de coagulação laboratoriais.

No entanto, em situações de emergência, em que se justifique a avaliação do efeito do fármaco, como em casos de hemorragia grave ou estados tromboembólicos ou em necessidade de cirurgia de urgência, estão disponíveis alguns testes que permitem fazer uma avaliação quantitativa e qualitativa dos diferentes NACOs. (Figueiredo et al., 2018). A Figura 8 apresenta os testes qualitativos e quantitativos utilizados na avaliação do Dabigatrano.

O Dabigatrano não necessita de ajustes de dose em doentes hepáticos, uma vez que não é metabolizado no fígado (Fernandes et al., 2018).

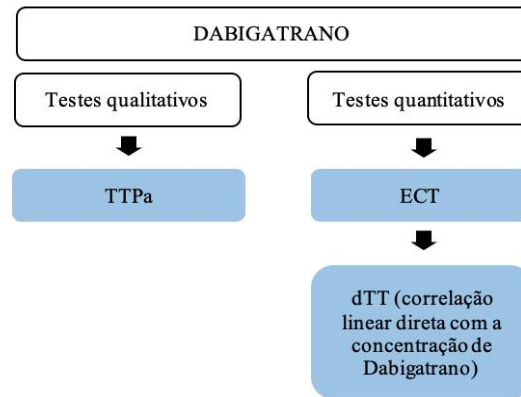


Figura 8: Monitorização do dabigatran. Adaptado de (Figueiredo et al., 2018).

2.3.1.4. Efeitos adversos e antídotos

Os principais efeitos adversos são a dispepsia e as hemorragias, sobretudo gastrointestinais, e podem ser explicados pela presença de ácido tartárico na sua constituição. Outros efeitos adversos são as náuseas, dor abdominal e diarreia (Fernandes et al., 2018). O dabigatran é contraindicado em pacientes com próteses valvulares mecânicas, tendo em conta que aumenta o risco de AVC e enfarte agudo do miocárdio (EAM) (Johnston, 2016).

Podem ser utilizados diversos métodos para reversão do efeito do dabigatran como é o exemplo da hemodiálise, uma vez que o fármaco tem fraca ligação às proteínas plasmáticas (Fernandes et al., 2018). A diálise permite remover 57% do fármaco em 4 horas, o que demonstra que este método tem limitações em situações de emergência (Thibault, Morrill, & Willett, 2016).

Pode também administrar-se plasma fresco congelado ou ainda usar carvão ativado, que vai permitir uma limitação da absorção dos anticoagulantes orais diretos (Steffenello-Durigon, Arruda, Luz, & Burigo, 2018).

O antídoto do Dabigatran é uma molécula designada por **Idarucizumab**, aprovado na Europa em 2015. Este fármaco constitui um fragmento de um anticorpo monoclonal e é administrado por via IV. Tem a capacidade de se ligar ao Dabigatran livre ou ligado à trombina, uma vez que possui uma afinidade 350 vezes mais elevada ao dabigatran do que à trombina, e neutralizar a sua ação, sendo a eliminação realizada por via renal (Fernandes et al., 2018; Pollack et al., 2015).

A administração do antídoto justifica-se quando existem elevados níveis de fármaco no sangue (Giannandrea, Mengoni, Carluccio, & Ambrosio, 2019).

Vários estudos foram realizados acerca da eficácia da reversão do efeito do dabigatrano com o seu antídoto. Concluiu-se que **88 a 98%** dos pacientes obteve uma reversão completa do efeito anticoagulante do dabigatrano ao fim de alguns minutos após perfusão IV de 5g de Idarucizumab, sem efeitos procoagulantes (Eikelboom et al., 2019; Giannandrea et al., 2019; Pollack et al., 2015).

Em pacientes com comprometimento renal, verificou-se um aumento dos níveis de dabigatrano, 12 a 24 horas após a administração do Idarucizumab, no entanto a cessação da hemorragia foi semelhante aos pacientes sem comprometimento renal e a hemóstase foi atingida em quase todos os pacientes (Eikelboom et al., 2019).

Tabela 4: Fatores que podem aumentar o risco de hemorragia em associação com o Dabigatrano. Adaptado de RCM pradaxa/Infarmed.

| | |
|--|--|
| Fatores farmacodinâmicos e cinéticos | Idade \geq 75 anos |
| Fatores que aumentam os níveis plasmáticos de dabigatrano | <p>Major:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Compromisso renal moderado (ClCr 30-50 ml/min) ○ Inibidores fortes da Gp-P ○ Administração concomitante de inibidores fracos a moderados da gp-P (tais como amiodarona, verapamilo, quinidina e ticagrelor) <p>Minor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Baixo peso corporal (< 50 kg) |
| Interações farmacodinâmicas | <ul style="list-style-type: none"> ○ AAS e outros inibidores da agregação plaquetária, tais como o clopidogrel AINE, ISRS ou ISRSN ○ Outros medicamentos que possam alterar a hemóstase |
| Doenças/intervenções com particular risco hemorrágico | <ul style="list-style-type: none"> ○ Alterações da coagulação congénitas ou adquiridas ○ Trombocitopenia ou alterações funcionais das plaquetas ○ Biopsia recente, traumatismo grave ○ Endocardite bacteriana ○ Esofagite, gastrite ou refluxo gastroesofágico |

2.3.2. INIBIDORES DIRETOS DO FATOR Xa: RIVAROXABANO, APIXABANO, EDOXABANO

O fator Xa encontra-se no início da via comum da cascata de coagulação e tem como função ativar a protrombina em trombina, e esta conseqüentemente é responsável pela conversão de fibrinogénio em fibrina, promovendo a formação do coágulo sanguíneo. A inibição seletiva do fator Xa permite que alguma trombina possa escapar à neutralização, diminuindo o risco de hemorragias e facilitando a hemostasia (Fernandes et al., 2018).

Em Portugal, os inibidores do fator Xa disponíveis são o Rivaroxabano, o Apixabano e o Edoxabano (Figura 7) (Fernandes et al., 2018).

Estudos de comparação entre a eficácia do Rivaroxabano e a terapia convencional, concluem que a sua eficácia não foi inferior ao da Varfarina em relação à sua utilização na prevenção de AVC hemorrágico, embolia sistémica e no tratamento de trombose venosa profunda sintomática e embolia pulmonar. Concluíram ainda que não existem diferenças significativas nos perfis de segurança, no entanto os níveis de hemorragia foram menores (Fernandes et al., 2018).

A comparação do Apixabano com o ácido acetilsalicílico, a varfarina e a enoxaparina concluíram que este NACO oral é superior e mais seguro na prevenção de AVC e eventos de tromboembolismo (Fernandes et al., 2018).

Os estudos entre Edoxabano e a varfarina, permitem afirmar que a sua eficácia na prevenção do tromboembolismo venoso não foi inferior ao da varfarina, bem como na prevenção de AVC e embolia sistémica, com taxas mais baixas de hemorragia associada (Fernandes et al., 2018).

2.3.2.1. Mecanismo de ação e farmacocinética

O **Rivaroxabano** é um inibidor direto fortemente seletivo do fator Xa que se liga de forma reversível, estando este livre ou associado a outro fator. É administrado oralmente em doses fixas, uma vez ao dia. Apresenta elevada ligação às proteínas plasmáticas (90%), rápido início de ação e um tempo de semivida de 5 a 9 horas em adultos jovens e 11 a 13 horas em idosos. Cerca de 2/3 do fármaco são metabolizados no fígado pelo citocromo P450, sobretudo pela CYP3A4, resultando em metabolitos inativos e é também um substrato da glicoproteína-P (Fernandes et al., 2018; Katzung & Trevor, 2017).

Um terço da eliminação do fármaco ocorre por via renal de forma inalterada e o restante é metabolizado e excretado na urina e nas fezes, devendo ser evitado em caso de insuficiência renal grave (Fernandes et al., 2018; Katzung & Trevor, 2017).

O **Apixabano** constitui também um inibidor direto do fator Xa e atua de forma seletiva e reversível. É administrado sob a forma oral, em doses fixas, e, por este motivo, não necessita de monitorização regular. A biodisponibilidade do fármaco é de cerca de 50%, sendo rapidamente absorvido a nível gastrointestinal, sobretudo no intestino delgado distal e no cólon ascendente. A sua absorção é prolongada, o que resulta num tempo de semivida de 8 a 15 horas. Apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (87%), pelo que uma quantidade significativa permanece na corrente sanguínea. O tempo de semivida é de 8 a 15 horas em pacientes sem disfunções renais (Fernandes et al., 2018). A metabolização ocorre no fígado pelo citocromo P450 e é também substrato da glicoproteína-P (Fernandes et al., 2018; Katzung & Trevor, 2017).

De todos os novos anticoagulantes orais, este é o fármaco mais indicado para os pacientes com insuficiência renal, embora necessitem de precaução, uma vez que apenas é excretado 25 a 27% por via renal (Fernandes et al., 2018).

O **Edoxabano** foi o terceiro inibidor direto do fator Xa a surgir em Portugal, e atua inibindo seletiva e reversivelmente este fator, de forma a impedir a formação de coágulos. É também administrado por via oral e a sua biodisponibilidade é de 62%. A sua absorção ocorre no intestino delgado, apresenta um rápido início de ação e um tempo de semivida de 8 a 11 horas (Fernandes et al., 2018).

Dos inibidores do fator Xa, é o fármaco que apresenta menor ligação às proteínas plasmáticas (55%), pelo que apresenta maior volume de distribuição.

Sofre metabolização hepática, pelo mesmo citocromo que os dois fármacos anteriores, no entanto apenas uma pequena percentagem é metabolizada. É também substrato da glicoproteína-P. A sua eliminação (50%) é renal, pelo que está contraindicado em indivíduos com insuficiência renal (Fernandes et al., 2018).

2.3.2.2. Interações medicamentosas e alimentares

Na presença de alimentos que aumentam a sua absorção, o **Rivaroxabano** apresenta elevada biodisponibilidade, pelo que a sua toma é recomendada durante as refeições (Fernandes et al., 2018).

Uma vez que é metabolizado no fígado e transportado pela glicoproteína-P, os fármacos indutores e inibidores da CYP3A4 e da glicoproteína-P alteram a quantidade de fármaco disponível. Assim, fármacos como a rifampicina, carbamazepina, feitoína, antifúngicos azóis e inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana são contraindicados (Fernandes et al., 2018).

A biodisponibilidade do **Apixabano** não é influenciada pela presença de alimentos e as interações medicamentosas são as mesmas verificadas no Rivaroxabano dada a mesma metabolização hepática e transporte sanguíneo (Fernandes et al., 2018).

A absorção do **Edoxabano** também não sofre alterações com a presença de alimentos, tal como o Apixabano. As interações medicamentosas estão relacionadas com o seu transporte através da glicoproteína-P.

2.3.2.3. Monitorização (Figura 9)

O TP pode ser utilizado na monitorização do Rivaroxabano na avaliação quantitativa do seu efeito anticoagulante (dose-dependente), embora a sensibilidade dos diferentes reagentes variem (Figueiredo et al., 2018).

O TP e o TTPa encontram-se prolongados em pacientes a realizar terapêutica anticoagulante com Edoxabano (Demir, 2015).

Como testes qualitativos o testes anti-FXa é útil na avaliação dos inibidores diretos do fator Xa (Figueiredo et al., 2018).

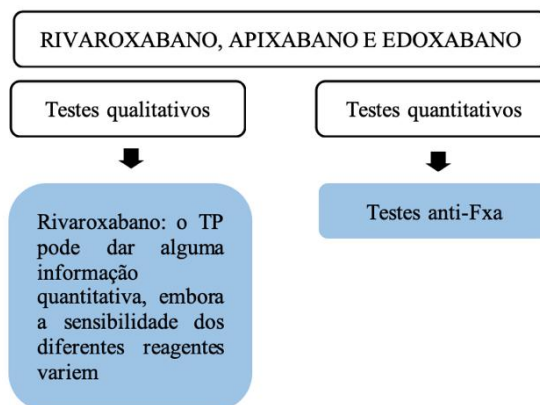


Figura 9: Monitorização dos inibidores diretos do fator Xa. Adaptado de (Figueiredo et al., 2018).

2.3.2.4. Efeitos adversos e antídotos

O **Andezanet alfa IV** foi autorizado, em 2018, pela US Food and Drug Administration para reversão do efeito anticoagulante dos fármacos rivaroxabano e apixabano, sendo um análogo do fator Xa. A sua ação passa por sequestrar estes fármacos no meio intravascular, restabelecendo a atividade do fator Xa e diminuindo o efeito anticoagulante (Fernandes et al., 2018).

Este fármaco tem rápido efeito de ação e demonstrou-se eficaz na reversão desses fármacos. Apresenta um curto tempo de semivida (1h), sendo administrado por via IV durante 30 minutos, seguidamente é administrado por infusão contínua durante 2 horas (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

Estudos realizados em pacientes sem necessidade urgente de reversão do efeito anticoagulante, apresentam resultados para o Andezanet alfa com efeito máximo de 2 a 5 minutos após administração por via IV e mantida durante a infusão, sem efeitos adversos consideráveis. A sua ação de reversão foi de encontro ao seu tempo de semivida.

Posteriormente, foram realizados estudos acerca da eficácia do Andexanet alfa em doentes com hemorragia grave (particularmente gastrointestinal e intracraniana), e os resultados demonstraram eficácia na hemóstase em 79% dos casos após 12 horas da sua administração e em 18% dos doentes ocorreram efeitos trombóticos (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017; Kustos & Fasinu, 2019).

A administração de fatores de coagulação também ajuda a reverter o efeito anticoagulante (Fernandes et al., 2018).

Betrixabano

O Betrixabano é um quarto fármaco inibidor do fator Xa e foi aprovado em 2017 pela USFDA. Apresenta boas características farmacocinéticas, sendo o seu metabolismo independente do citocromo, o que reduz as interações medicamentosas. Apresenta um início de ação em 3 a 4 horas e uma semivida de 19 a 27 horas. Geralmente é administrado numa dose diária (Kustos & Fasinu, 2019).

São ainda necessários mais estudos acerca da farmacocinética, farmacodinâmica e perfil de segurança deste fármaco (Kustos & Fasinu, 2019).

Tabela 5: Características farmacológicas dos NACOs. Adaptado de (Fernandes et al., 2018).

| | Dabigatrano | Rivaroxabano | Apixabano | Edoxabano |
|---|--|--|------------------|---|
| Nome comercial | Pradaxa | Xarelto | Eliquis | Lixiana |
| Mecanismo de ação | Inibidor direto da trombina (IIa) | Inibidores diretos do fator Xa | | |
| Profármaco | Sim (Dabigatrano Etxilato) | Não | | |
| Biodisponibilidade | ~6% | 80-100% com alimentos | ~50% | 62% |
| Tempo de semivida | 12 – 17 horas | 5 – 9 horas em adultos jovens 11 – 13 horas em idosos | 8 – 15 horas | 8 – 11 horas |
| Ligação às proteínas plasmáticas | 35% | ~90% | 87% | 55% |
| Metabolismo hepático | Não tem | Pelos CYP450, principalmente CYP3A4 | | Muito reduzido pela CYP3A4 |
| Eliminação renal | 80% | 66% | 25 – 27% | 50% |
| Interações | Fortes inibidores e indutores da glicoproteína-P | Fortes inibidores e indutores da glicoproteína-P e da CYP3A4 | | Fortes inibidores e indutores da CYP3A4 |
| Antídoto | Idarucizumab | Andexanet alfa | | Não está disponível |

Tabela 6: Alterações na coagulação causadas pelos NACOs. Adaptado de (Gosselin et al., 2018; Practical & Plantin, 2018; Tomaselli et al., 2017).

| Fármaco | TTPa | TT | TP |
|---------------------|--|--|--|
| Dabigatran | Se prolongado: os níveis de fármaco podem ser terapêuticos ou supratrapêuticos | Se prolongado: níveis presentes, no entanto sem capacidade de distinção entre níveis apropriados ou baixos | Prolongado em concentrações máximas |
| Apixabano | Pode estar prolongado em concentrações máximas | Sem alterações | Pode estar prolongado em concentrações máximas |
| Rivaroxabano | Pode estar prolongado em concentrações máximas | Sem alterações | Se normal: pode refletir níveis baixos |
| Edoxabano | Pode estar prolongado em concentrações máximas | Sem alterações | Se normal: pode refletir níveis baixos |

Tal como resumido na Tabela 7, os NACOs apresentam algumas interações medicamentosas, cujos profissionais de saúde devem ter especial atenção na prescrição de fármacos e no planeamento do tratamento (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

A Claritromicina e os Antifúngicos Azóis (particularmente o Cetoconazole e o Itraconazole) são os antimicrobianos que mais efeitos apresentam sobre as enzimas que atuam na farmacocinética dos anticoagulantes orais. A Eritromicina apresenta o mesmo efeito, sobretudo sobre o Dabigatran e o Edoxabano.

Como analgésico, a Carbamazepina deve ser evitada em todos os pacientes a fazer terapêutica anticoagulante oral. O Acetaminofeno e os Opióides podem ser uma opção segura (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

Os AINEs, como o Ibuprofeno, Ketorolac, Naproxeno, Celecoxib, Aspirina e Indometacina, podem aumentar o risco de hemorragia devido à sua ação de inibição plaquetária. Por este motivo também devem ser evitados em associação com os NACOs (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

Tabela 7: Quadro resumo das interações medicamentosas dos NACOs. Adaptado de (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

| A. Interações com o Dabigatrano | | |
|--|---|---|
| | Inibidor gp-P | Indutor gp-P |
| Contra-indicado | Quinidina Antifúngicos Azóis (cetoconazol, itraconazol) Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus) | |
| Associações a evitar | Amiodarona Verapamil Ritonavir Claritromicina | Rifampicina Fenitoína Carbamazepina |
| B. Interações com o Rivaroxabano, Apixabano e Edoxabano | | |
| | Inibidor CYP3A4/gp-P | Indutor CYP3A4 |
| Contra-indicado | Antifúngicos Azóis (cetoconazol, itraconazol, voriconazole, posaconazole) Inibidores da protease VIH (ritonavir) | Rifamicina Fenitoína Carbamazepina |
| Associações a evitar | Claritromicina | |

Em populações idosas, sobretudo acima dos 75 anos, a polimedicação é frequente e a função renal afeta negativamente os níveis dos anticoagulantes orais no plasma, pelo que se deve ter atenção e ajustar sempre que necessário as doses nesses casos (Stllberger, 2017).

3. Implicações dos Novos Anticoagulantes Orais em Cirurgia Oral

O aumento de pacientes a realizar terapia anticoagulante na consulta de Medicina Dentária, juntamente à necessidade de procedimentos dentários invasivos, implica que haja uma consciencialização dos profissionais de saúde acerca da forma de atuação dos fármacos e suas implicações na área da Cirurgia Oral, tendo em conta o risco inerente de hemorragia peri-operatória e da ocorrência de episódios tromboembólicos, subsequentes à manutenção e interrupção da terapia, respetivamente. (Mata et al., 2018).

Atualmente, os Médicos Dentistas deparam-se com uma tríade de questões relativamente à terapêutica com anticoagulantes orais: manutenção, interrupção ou alteração/ponte do medicamento (Mata et al., 2018).

A formulação de normas de orientação, baseadas na evidência, torna-se fundamental para o Médico Dentista realizar um bom planeamento do caso e atuar consoante o procedimento dentário cirúrgico e o seu risco inerente de hemorragia (Mata et al., 2018).

3.1. Risco de Hemorragia

O risco de complicações hemorrágicas, definidas como hemorragias prolongadas ou excessivas e hemorragias não controladas pelas medidas hemostáticas iniciais, deve ser avaliado antes do planeamento do tratamento médico-dentário (SDCEP, 2015).

O risco hemorrágico depende dos tipos de procedimentos dentários e dos fatores individuais do paciente, que podem ser alterados pela terapêutica anticoagulante, anti-agregante, condições médicas e outras medicações (SDCEP, 2015).

A Tabela 8 categoriza os **procedimentos dentários de acordo com o risco de hemorragia** em 2 níveis: com hemorragia improvável e com hemorragia provável. A categoria de risco com hemorragia provável subdivide-se em 2: baixo risco e alto risco de desencadear complicações hemorrágicas.

Os pacientes cujo risco de hemorragia se categoriza como improvável devem ser tratados de acordo com as práticas clínicas standard. Especial atenção deve ser dada aos pacientes com maior risco de hemorragia (SDCEP, 2015).

Esta classificação serve apenas como guia de risco de hemorragia pós-operatória em procedimentos dentários, sendo que cada paciente deve ser estudado como um caso individual (SDCEP, 2015).

Tabela 8: Classificação dos procedimentos quanto ao risco de hemorragia. Adaptado de (Mata et al., 2018).

| Procedimentos dentários com hemorragia improvável | Procedimentos dentários com hemorragia provável | |
|---|--|--|
| | Baixo Risco | Alto Risco |
| Anestesia local (infiltrativa, intraligamentar, bloqueio do nervo mentoniano) | Extrações simples (1-3 dentes, com ferida operatória restrita) | Extrações complexas (>3 dentes ou extrações de dentes adjacentes que causem uma ferida operatória extensa) |
| Anestesia local (bloqueio do nervo dentário inferior ou bloqueio de outro tronco nervoso) | Incisão e drenagem de abscessos intra-orais | Elevação de retalho: - Extrações eletivas - Cirurgia periodontal - Cirurgia pré-protética - Cirurgia periadicular - Alongamento coronário - Cirurgia implantar |
| Exame periodontal básico | Periodontograma (profundidade de sondagem em 6 localizações/dente) | Recontorno gengival |
| Remoção de placa bacteriana/cálculo supragengival; Destartarização | Alisamento radicular e Destartarização subgengival | Biópsias |
| Restaurações Diretas/Indiretas com margem supragengival | Restaurações Diretas/Indiretas com margem infragengival | |
| Tratamento endodôntico convencional | | |
| Impressões e outros procedimentos protéticos | | |
| Prova e ajuste de aparelhos ortodônticos | | |

A European Heart Rhythm Association (EHRA) determina como intervenções de baixo risco hemorrágico extrações de até três dentes, sendo que extrações que envolvam osteotomia ou retalho aumentam o trauma cirúrgico. O mesmo é considerado por Dudek

et al. (2016), que encontrou associação entre o risco hemorrágico e a quantidade de dentes extraídos e osteotomia.

De acordo com as *guidelines* práticas suportadas pela evidência científica, os Médicos Dentistas podem realizar procedimentos em pacientes a realizar terapêutica com novos anticoagulantes orais, incluindo extrações de 1 a 3 dentes, colocação de implantes, endodontias, biópsias de tecidos moles e alisamentos radiculares sem a necessidade de contactar o Médico Assistente. Cirurgias com risco de hemorragia mais elevado, como é o caso de extrações de 3 ou mais dentes ou cirurgia de aumento ósseo, implicam um cuidado redobrado na decisão clínica. Procedimentos ainda mais invasivos com maior perda sanguínea, como cirurgias reconstrutivas, necessitam de contacto com Médico Assistente para avaliação da necessidade de interrupção da terapêutica (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

Gómez Moreno et al. (2018) e Romond et al. (2013) relatam que para procedimentos standard, tal como, extrações dentárias (simples e múltiplas) e implantes dentários (unitários), não é necessária a suspensão do Dabigatrano, desde que se promovam medidas hemostáticas locais. No entanto deve existir um consenso entre o médico dentista e o médico responsável pela medicação anticoagulante, considerando o risco hemorrágico vs trombótico.

O **risco individual** de complicações hemorrágicas depende de diversos fatores, tais como a terapêutica anticoagulante/anti-agregante, ou combinação das duas; história médica; e interações medicamentosas (SDCEP, 2015).

Pacientes a realizar combinação terapêutica de anticoagulantes e/ou anti-agregantes plaquetários apresentam maior risco de hemorragia comparativamente àqueles que realizam monoterapia. O período inicial da terapêutica anticoagulante apresenta também maior risco de hemorragia associado (SDCEP, 2015).

A condição médica é um fator que deve ter sido em conta durante o planeamento do tratamento médico-dentário dos pacientes, uma vez que há determinadas condições de saúde que estão associadas ao aumento do risco de hemorragia (SDCEP, 2015).

A Tabela 9 apresenta as principais condições médicas associadas ao aumento do risco de hemorragia.

Tabela 9: Principais condições médicas associadas ao aumento do risco de hemorragia. Adaptado de (SDCEP, 2015).

| Condição Médica | Risco aumentado associado a: |
|---|--|
| Insuficiência Renal Crônica | Disfunção plaquetária |
| Doença Hepática (causada por dependência do álcool, hepatite viral crônica, hepatite autoimune, cirrose hepática primária) | Produção reduzida de fatores de coagulação Número reduzido de plaquetas e esplenomegália Excesso de álcool (reduz número de plaquetas e pode resultar em toxicidade da medula) |
| Malignidade hematológica ou Doença mielodisplásica | Coagulação comprometida ou função plaquetária (mesmo quando em remissão) |
| Quimioterapia (decorrente ou recente) | Pancitopénia com conseqüente redução no número de plaquetas |
| Insuficiência Cardíaca avançada | Resultante de Insuficiência Renal |
| Desordens hematológicas leves (hemofilia, doença de von willebrand) | Redução dos níveis de fatores de coagulação |
| Trombocitopénia Púrpura Idiopática (PTI) | Número reduzido de plaquetas |

Além das condições médicas inerentes ao paciente, também alguns fármacos podem aumentar/diminuir o risco hemorrágico associado a cada fármaco anticoagulante (SDCEP, 2015).

A Tabela 10 apresenta as principais interações medicamentosas ao aumento do risco de hemorragia e a Tabela 11 as principais interações medicamentosas a ter em conta em pacientes hipocoagulados.

Tabela 10: Principais interações medicamentosas associadas ao aumento de risco hemorrágico. Adaptado de (SDCEP, 2015).

| Fármacos | Efeitos |
|--|---|
| Outros Anticoagulantes ou Antiagregantes Plaquetários (a) | O risco da terapêutica múltipla ou combinada deste tipo de fármacos aumenta o risco de complicações hemorrágicas |
| Fármacos Citotóxicos e fármacos associados a supressão medula óssea (ex: leflunamida, hidrocloroquina, adalimumab, etc) | Redução do número de plaquetas e/ou da função renal o que promove uma alteração na produção dos fatores de coagulação |
| Fármacos que afetam o Sistema Nervoso (ex: carbamazepina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs)) | Os SSRIs têm o potencial de interferir na agregação plaquetária, quando utilizados isoladamente. No entanto, em combinação com outros fármacos anti-plaquetários aumentam o tempo de hemorragia. A carbamazepina afeta a função hepática e a formação plaquetária. |

(a) A toma concomitante de fármacos sem prescrição médica, como a Aspirina, transforma a monoterapia em terapêutica dupla, devido ao seu efeito anti-agregante plaquetário, aumentando o risco de hemorragia.

Tabela 11: Principais interações medicamentosas de relevo para doentes a realizar terapia anticoagulante. Adaptado de (Mata et al., 2018).

| Fármaco | Interações comuns | Recomendação |
|--|--|--|
| Antibióticos Macrólidos (Clarithromicina, Eritromicina) | Dabigatrano Apixabano Rivaroxabano | Não prescrever |
| AINEs (Ibuprofeno, diclofenac, Naproxeno) | Dabigatrano Apixabano Rivaroxabano | Não prescrever |
| Drogas citotóxicas | | Contactar Médico Assistente para perceber o impacto destas drogas no risco de hemorragia |

3.2. Medidas pré-operatórias: interrupção vs manutenção da terapêutica

A anamnese apresenta-se como a etapa de maior relevo para a prevenção das complicações associadas à cirurgia oral em pacientes anticoagulados, através da avaliação do risco hemorrágico e características individuais do paciente (Kamoh & Swantek, 2012). A elaboração de uma história clínica detalhada é fundamental para avaliar a história da doença atual e pregressa, bem como as características individuais de cada paciente, que possam comprometer os atos cirúrgicos a realizar. A história clínica deve compreender o motivo da consulta, idade, história médica pregressa e atual, alergias medicamentosas e alimentares, tratamentos dentários prévios, medicação regular e história pregressa de hemorragias (Kamoh & Swantek, 2012).

Se o paciente realizar terapia anticoagulante, o clínico deve avaliar se esta é realizada de forma pontual ou crónica, fator que pode alterar o risco de hemorragia (SDCEP, 2015).

O risco de hemorragia inerente aos procedimentos cirúrgicos é que dita a necessidade ou não de interrupção da terapêutica anticoagulante. Para tal, é necessária a análise da função renal do doente para entender a que nível a suspensão temporária do fármaco deve ser feita. A Tabela 12 descreve qual o tempo necessário para suspensão da terapia consoante os níveis de clearance renal (Mata et al., 2018).

Em procedimentos de baixo risco, geralmente a suspensão é desnecessária, no entanto, para procedimentos de alto risco, a suspensão normalmente é realizada por uma dose da manhã em casos de terapia bi-diária ou do dia anterior em terapias de dose única.

Os procedimentos dentários mais invasivos devem ser planeados consoante a clearance renal da creatinina, a idade e medicação do paciente (Mata et al., 2018).

Em nenhum caso é necessária a ponte com heparina, uma vez que os NACOs possuem um tempo de semivida curto e uma eliminação renal rápida (Mata et al., 2018).

A toma das doses posterior ao procedimento cirúrgico devem ser tomadas pelo menos **6 horas** após o mesmo ser realizado (Mata et al., 2018).

Tabela 12: Tempo necessário de toma da última dose do fármaco antes do procedimento dentário invasivo. Adaptado de (Mata et al., 2018).

| | Dabigatrano | | Rivaroxabano, Apixabano, Edoxabano | |
|----------------------|--------------------|-------------------|---|-------------------|
| | Baixo Risco | Alto Risco | Baixo Risco | Alto Risco |
| CrCl \geq 80mL/min | \geq 24H | \geq 48h | \geq 24h | \geq 48h |
| CrCl 50-80ml/min | \geq 36H | \geq 72h | \geq 24h | \geq 48h |
| CrCl 30-50mL/ min | \geq 48H | \geq 96h | \geq 24h | \geq 48h |
| CrCl 15-30mL/ min | C.I. | C.I. | \geq 36h | \geq 48h |
| CrCl <15mL/min | | | C.I. | |

A Tabela 13 descreve qual o tempo indicado para interrupção da terapêutica com Dabigatrano antes da realização de procedimentos cirúrgicos invasivos.

Tabela 13: Regras para interrupção do dabigatrano antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos. Adaptado de RCM pradaxa.

| Função renal (CICr em ml/min) | Semivida (horas) | Interromper antes de cirurgia eletiva | |
|-------------------------------|------------------|---|-----------------------|
| | | Elevado risco de hemorragia ou cirurgia major | Risco normal |
| >80 | ~13 | 2 dias antes | 24 horas antes |
| ≥50 - <80 | ~15 | 2-3 dias antes | 1-2 dias antes |
| ≥30 - < 50 | ~18 | 4 dias antes | 2-3 dias antes (>48h) |

Para avaliação do risco de hemorragia, podem ser utilizadas as escalas CHA₂DS₂VASC (utilizada para calcular o risco de tromboembolismo) e HAS-BLED (utilizada para calcular o risco hemorrágico) (Tabela 14). Nestas escalas, a cada risco são associados pontos (González Fernández-Tresguerres, Alvarez Sirvent, Torres García Denche, & Fernández, 2016; Serrano-Sánchez et al., 2017).

Relativamente à primeira escala, na soma total dos pontos, 0 corresponde a um baixo risco, 1 a risco moderado e 2 risco alto. Na segunda escala, 0 corresponde a um baixo risco, 1 a 2 a risco moderado e 3 risco alto de hemorragia (González Fernández-Tresguerres et al., 2016).

Tabela 14: Escalas CHA2DS2VASC (Risco tromboembólico) e HAS-BLED (Risco hemorrágico). Adaptado de (González Fernández-Tresguerres et al., 2016; Serrano-Sánchez et al., 2017).

| CHA2DS2VASC | | |
|--------------------|---|------------------|
| | Fator de Risco | Pontuação |
| C | Insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção ventricular esquerda | 1 |
| H | Hipertensão | 1 |
| A2 | Idade ≥ 75 anos | 2 |
| D | Diabetes Mellitus | 1 |
| S2 | AVC, Acidente isquêmico transitório ou Tromboembolismo | 2 |
| V | Doença Vascular | 1 |
| A | Idade 65-74 anos | 1 |
| SC | Sexo Feminino | 1 |
| | Pontuação máxima | 9 |

| HAS-BLED | | |
|-----------------|--|------------------|
| | Caraterística Clínica | Pontuação |
| H | Hipertensão | 1 |
| A | Função renal e hepática anormal (1 ponto cada) | 1 ou 2 |
| S | AVC | 1 |
| B | Hemorragia | 1 |
| L | INR instável/alto | 1 |
| E | Idade >65 anos | 1 |
| D | Ingestão de drogas ou álcool | 1 ou 2 |
| | Pontuação máxima | 9 |

Uma vez avaliados ambos os riscos, poderá ser tomada a decisão de manter ou suspender a terapia anticoagulante, segundo a Figura 8 (Serrano-Sánchez et al., 2017).

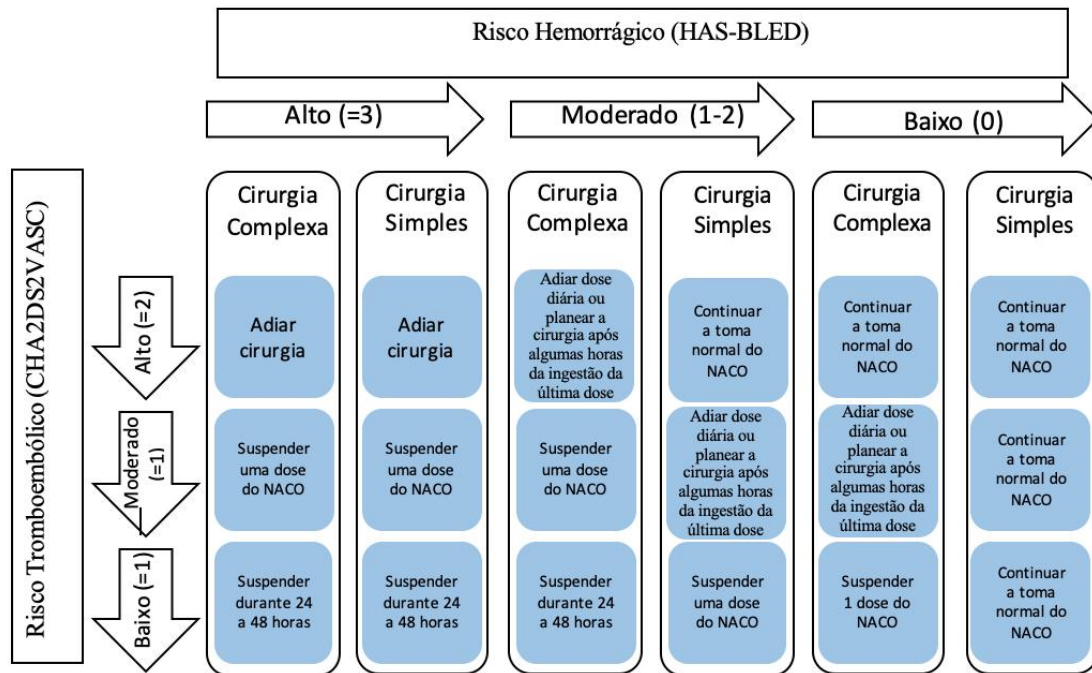


Figura 10: Protocolo de atuação em cirurgia oral de acordo com o risco de tromboembolismo (CHA2DS2VASc) e hemorrágico (HAS-BLED). Adaptado de (Serrano-Sánchez et al., 2017).

3.3. Medidas trans-operatórias

Em caso de complicação hemorrágica, a abordagem inicial deve ter em conta diversos fatores: a gravidade da hemorragia, a situação clínica do paciente, qual o anticoagulante oral usado e quando foi administrada a última dose (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

Não existem na literatura *guidelines* para a atuação no âmbito da cirurgia oral, em casos de pacientes hipocoagulados. A maioria das publicações que sugere recomendações para a gestão desses pacientes baseia-se apenas nas propriedades farmacológicas dos fármacos.

Apesar de os Médicos Dentistas poderem realizar a maioria dos procedimentos dentários na presença de terapêutica anticoagulante, são necessárias medidas para minimizar a hemorragia peri-operatória.

A técnica cirúrgica deve ser ajustada a cada paciente, devendo os procedimentos ser o mais atraumáticos possível, de forma a facilitar o controlo hemorrágico (SDCEP, 2015).

Procedimentos com maior risco de hemorragia associado devem ser executados no início da manhã e no início da semana, de forma a permitir controlar eventuais episódios hemorrágicos que poderão ocorrer nas 24 a 48 horas a seguir à cirurgia, estabelecendo um equilíbrio na hemóstase e assim, evitar complicações maiores (SDCEP, 2015).

A área cirúrgica do tratamento inicial deve ser limitada, por exemplo, no caso de necessidade de extrações, iniciar com uma extração apenas, de forma a controlar o nível de hemorragia (SDCEP, 2015).

Técnica anestésica

O controlo da hemorragia começa com a infiltração de vasoconstritor. A adrenalina pode ser utilizada como vasoconstritor, diminuindo o fluxo sanguíneo e contribuindo para a hemóstase local (Ria, 2017).

O anestésico local com vasoconstritor deve ser administrado por via infiltrativa ou intraligamentar, devendo a anestesia regional do nervo alveolar inferior ser evitada (Fenger-Eriksen et al., 2014; Malmquist, Jay P. , DMD, 2011) .

Um estudo prospetivo que contempla 352 pacientes submetidos a terapia anticoagulante, em que foram administradas 560 anestésias locais, das quais 119 foram de bloqueio do nervo alveolar inferior (bloqueio regional) e as restantes 449 foram anestésias por técnica infiltrativa e intraligamentar, apenas 2 pacientes apresentaram complicações hemorrágicas. Estas complicações traduziram-se em hematomas na parte anterior do pavimento da boca, após a injeção de anestésias infiltrativas na região da fossa sublingual da mandíbula, sendo que a sua resolução ocorreu de forma espontânea.

Os bloqueios regionais apresentam um elevado risco hemorrágico para o espaço pterigomandibular com conseqüente obstrução das vias aéreas, pelo que se apresentam como um fator de preocupação (Bajkin & Todorovic, 2012).

Técnica operatória

Antes da intervenção cirúrgica, deverá ser realizado o planeamento da incisão e da anatomia da área a ser intervencionada. (Kamoh & Swantek, 2012).

A incisão deve ser planeada longe de estruturas nobres, como vasos sanguíneos, artéria palatina, nervo alveolar inferior, veia e artéria lingual, e de forma a permitir um encerramento da ferida sobre osso, o que facilita a compressão no caso de hemorragia. A mucosa e o perióstio devem ser cuidadosamente descolados a fim de evitar traumatismo excessivo da zona cirúrgica (Curto, Albaladejo, & Alvarado, 2017).

Após as exodontias, o tecido de granulação deve totalmente removido, de modo a evitar infeções secundárias e pode ser colocado um substituto hemostático no alvéolo com posterior sutura (Malmquist, Jay P. , DMD, 2011). Sempre que possível e quando indicado, deve ser feita a odontosecção das peças dentárias a extrair (Ferrieri et al., 2007).

Quando ocorre hemorragia intraoperatória, a primeira medida de hemóstase é a compressão local. Se a hemorragia for oriunda do local de extração, a pressão deve ser aplicada sobre o local, através da compressão das paredes do alvéolo e da aplicação de uma gaze que deve ser mordida durante 3 a 5 minutos pelo paciente, de forma a formar um coágulo sanguíneo. A remoção da gaze deve ser cuidada, de forma a não remover esse coágulo (Kamoh & Swantek, 2012; Ria, 2017).

A sutura também constitui um fator de hemóstase mecânica, permitindo o encerramento primário da ferida cirúrgica, a estabilização do coágulo e de material hemostático que possa ser colocado no alvéolo (SDCEP, 2015).

A compressão local com uma gaze muitas vezes é suficiente para controlar a hemorragia. No entanto há medidas hemostáticas locais adicionais como cauterismo, esponjas de gelatina ou celulose, cola de fibrina e esponja de colagénio sintético para ajudar a reduzir a possibilidade de hemorragia pós-operatória (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

A ocorrência de episódios hemorrágicos pós-operatórios, impossíveis de ser controlados por estas medidas apresenta valores entre 0 e 3,5% (Míngarro-de-León & Chaveli-López, 2013).

Agentes hemostáticos

Os agentes hemostáticos podem ser divididos em duas categorias: passivos e ativos.

Os **agentes hemostáticos passivos** fornecem uma matriz sobre a qual as plaquetas se podem agregar e formar um coágulo estável. Os **agentes hemostáticos ativos** participam diretamente na cascata de coagulação para induzir a formação do coágulo (Kamoh & Swantek, 2012).

A **celulose regenerada oxidada**, derivada a partir de alfa-celulose vegetal tem propriedades ácidas devido a um baixo pH, e atinge a hemostasia por meio da desnaturação das proteínas do sangue, ativação mecânica da cascata de coagulação e vasoconstrição local. Este produto é considerado relativamente bacteriostático quando comparado com outros agentes hemostáticos, devido ao baixo pH (Kamoh & Swantek, 2012; Ria, 2017).

As **esponjas de gelatina reabsorvíveis** permitem a absorção do sangue e servem de suporte para adesão das plaquetas, facilitando a formação do coágulo. A gelatina é um produto de degradação do colagénio (Ria, 2017).

As **esponjas de trombina** promovem a transformação do fibrinogénio em fibrina com mecanismo de feedback positivo para a cascata de coagulação (Ria, 2017).

A **cera óssea** é uma mistura não absorvível de cera de abelha, parafina, palmitato de isopropil e um agente amaciante de cera que auxilia na hemostasia por oclusão dos locais de hemorragia no osso com efeito de tamponamento.

Embora fácil de manusear, relativamente barato e rápido de agir, não é absorvido e pode prejudicar a cicatrização óssea. Como tal deve ser usado com cautela. Se usado, pode ser removido a seguir à obtenção da hemostasia (Ria, 2017).

Existem ainda disponíveis as **colas cirúrgicas** como a cola GRF, os cianoacrilatos e as colas com fibrina (Nizamaldin & Samson, 2012).

A cola GRF é um material muito dispendioso, e devido ao risco de necrose óssea ou da mucosa não é muito utilizado. As colas de cianoacrilatos apresentam boa aderência tecidual e são bacteriostáticas. A cola de fibrina é um hemostático tópico derivado do plasma (Nizamaldin & Samson, 2012).

Antifibrinolíticos

Em caso de persistência, o MD pode usar medicamentos antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o aminocapróico (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

A atividade fibrinolítica é particularmente elevada na mucosa oral devido à atividade fibrinolítica da saliva e à produção local do ativador tecidual de plasminogénio (t-PA) que converte o plasminogénio em plasmina, causando a degradação de fibrina. Os antifibrinolíticos permitem reduzir a atividade fibrinolítica e consequentemente diminuir o risco de hemorragia (van Galen, Engelen, Mauser-Bunschoten, van Es, & Schutgens, 2019).

O **ácido tranexâmico** apresenta duas formas de utilização: uso tópico como colutório ou sistémico com administração oral ou IV. Os níveis terapêuticos do ácido tranexâmico são superiores quando este é tomado na forma tópica pelo que normalmente é utilizado na formulação de 5% e é administrado como um colutório, tendo como indicação de uso o bocheco de 5 ml 5 a 10 min. Antes do procedimento dentário e 3 a 4x por dia durante 1 a 7 dias após o procedimento (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019; van Galen et al., 2019).

Em pacientes com doenças tromboembólicas venosas ou arteriais ativas, os agentes antifibrinolíticos estão contra-indicados (van Galen et al., 2019).

Grande parte da hemorragia provocada por diversos procedimentos é controlada por medidas locais cirúrgicas e farmacológicas (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

Na presença de uma hemorragia ligeira, a hemóstase local é muitas vezes suficiente. Nesses casos é expectável que 12 a 24 horas após a última administração do anticoagulante, a hemóstase seja restaurada. No entanto este valor pode variar consoante a função renal do paciente, sobretudo em pacientes a realizar terapia com Dabigatrano, uma vez que a eliminação do fármaco ocorre, em grande percentagem, por via renal (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

Em situações de hemorragia moderada a grave, as medidas gerais de hemostasia (compressão mecânica, hemóstase cirúrgica e reposição de fluídos) podem não ser suficientes, sendo importante realizar uma avaliação quanto à necessidade de transfusão de componentes derivados do sangue e execução de manobras mais invasivas.

Pacientes com insuficiência renal e hipocoagulados com Dabigatrano, devem ser submetidos a diurese e se necessário hemodíalise, tendo em conta que os inibidores diretos do fator Xa não são dialisáveis (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

No caso de ocorrência de uma hemorragia grave com risco de vida associado ou necessidade cirúrgica urgente até 8 horas, para além das medidas gerais de suporte, podem ser utilizados os agentes de reversão dos anticoagulantes orais descritos no Capítulo 2 (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

Se os agentes de reversão não estiverem disponíveis, numa hemorragia grave com risco de vida associado, primordialmente devem ser considerados agentes não específicos como o complexo concentrado protrombínico (CCP), numa dose inicial de 50 U/Kg com uma dose adicional de 25 U/Kg, se clinicamente indicado, ou o complexo concentrado protrombínico ativado (aCCP) numa dose de 50 U/Kg até um máximo de 200 U/Kg/dia (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

Em segunda instância, o FVIIa recombinante (rFVIIa) pode ser utilizado, apesar de não ser recomendado, uma vez verificado o aumento do risco de trombose arterial numa meta-análise de ensaios clínicos randomizados (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017). A Aripazina (PER977), apresenta-se como uma pequena molécula sintética, sendo considerada um antídoto em desenvolvimento que estabelece uma ligação direta aos diversos anticoagulantes, incluindo os NACOs, impossibilitando a sua ligação aos respetivos alvos, demonstrando um efeito antagonista mais generalizado (Mansilha. Armando, Guimarães. Bruna, 2017).

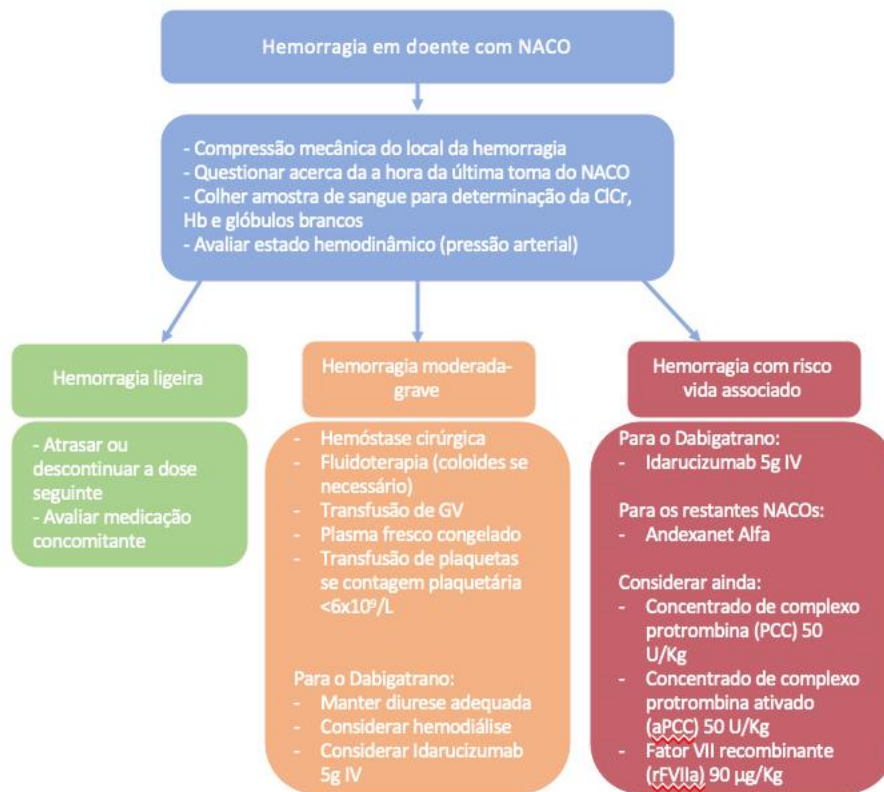


Figura 11: Protocolo de atuação perante diferentes tipos de hemorragia em doentes com NACOs (Figueiredo et al., 2018).

3.4. Medidas pós-operatórias

Após a cirurgia oral o Médico Dentista é responsável por explicar ao paciente todos os cuidados pós-operatórios clara e detalhadamente, oralmente e de forma escrita, assim como fornecer o contacto em caso de emergência (SDCEP, 2015).

A maioria dos cuidados pós-operatórios indicados para os pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas orais, aplicam-se também aos pacientes anticoagulados. No entanto, os pacientes hipocoagulados devem seguir de forma rigorosa as indicações, de forma a evitar complicações pós-operatórias.

Os cuidados pós-operatórios gerais são os seguintes (Malmquist, Jay P. , DMD, 2011; Kamoh & Swantek, 2012; SDCEP, 2015):

- Fazer compressão com uma gaze esterilizada durante 30 minutos, logo após o procedimento. Após esse período, se a hemorragia se mantiver, colocar nova gaze.
- Aplicar gelo, em períodos de 5 a 10 minutos, na área intervencionada, durante as primeiras 24 horas.
- Evitar bochechar e cuspir nas primeiras 24 horas.
- Lavar os dentes e a língua normalmente, evitando a área cirúrgica nas primeiras 24 horas.
- Realizar uma dieta mole, líquida e fria nos primeiros dois dias.
- Evitar baixar a cabeça e fazer esforços físicos.
- Evitar fumar nas primeiras 24 horas.
- Dormir com a cabeceira levantada (cerca de 45), sem apoiar o local intervencionado.
- Cumprir a terapêutica medicamentosa prescrita.
- Em caso de hemorragias excessivas contactar o Médico Dentista.
- Caso tenha sido realizada sutura, e esta seja não reabsorvível (o ideal), voltar passado 8 dias para remover a sutura.

Em caso de hemorragia superior a 24 horas, considerada como persistente, é recomendado que o paciente realize compressão com uma gaze embebida em antifibrinolítico na área intervencionada, durante 20 minutos. Se a hemorragia não cessar, deve contactar o MD ou dirigir-se a um serviço de urgência, de forma a controlar a hemorragia com recurso a

medidas hemostáticas, como as anteriormente descritas, ou antídotos capazes de reverter o efeito dos anticoagulantes orais (Malmquist, Jay P. , DMD, 2011).

A prescrição de analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos no pós-operatório deve ser ponderada mediante a medicação concomitante do paciente.

A Claritromicina apresenta efeitos sobre as enzimas que atuam na farmacocinética dos anticoagulantes orais, pelo que deve ser evitada. A Eritromicina apresenta o mesmo efeito, sobretudo sobre o Dabigatrano e o Edoxabano (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

Como analgésico, a Carbamazepina deve ser evitada em todos os pacientes a fazer terapêutica anticoagulante oral. O Acetaminofeno e os Opióides podem ser uma opção segura (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

Os AINEs, como o Ibuprofeno, Ketorolac, Naproxeno, Celecoxib, Aspirina e Indometacina, podem aumentar o risco de hemorragia devido à sua ação de inibição plaquetária. Por este motivo também devem ser evitados em associação com os NACOs. Como alternativa o paracetamol apresenta uma segurança maior no controlo da dor (Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

III – CONCLUSÃO

Com o aumento da prevalência de pacientes sujeitos a terapia anticoagulante surge a necessidade de avaliação individual do risco hemorrágico e tromboembólicos, associados a intervenções cirúrgicas na área da Medicina Dentária.

O conhecimento acerca dos mecanismos fisiológicos da coagulação sanguínea e dos seus mecanismos reguladores, é essencial para o clínico entender os processos de formação de trombos e aparecimento de hemorragias quando há um desequilíbrio na Hemóstase.

Os testes laboratoriais são importantes meios de diagnóstico complementar, contribuindo para o planeamento do ato cirúrgico e seu prognóstico. O Médico Dentista deve ter a capacidade de prescrever os testes adequados a cada indivíduo, assim como saber interpretar os seus resultados.

Os fármacos anticoagulantes atuam na cascata da coagulação, modificando-a, quando existem defeitos na mesma, tendo por objetivo prevenir a formação de coágulos sanguíneos.

Estes fármacos são utilizados na prevenção de AVCs, embolismos sistémicos, fibrilhação auricular e profilaxia e tratamento de tromboembolismos e tromboes venosas.

Podemos assim dividir os fármacos em Heparinas (não fracionadas e de baixo peso molecular) e Anticoagulantes Orais (clássicos e novos).

Os antagonistas da Vitamina K, sobretudo a Varfarina, eram os anticoagulantes orais mais prescritos até à última década. Devido às suas limitações, como a estreita janela terapêutica, perfis farmacológicos inconstantes, interações medicamentosas, alimentares e necessidade de controlo periódico, surgiu a necessidade de elaborar uma nova geração de anticoagulantes, denominados de Novos Anticoagulantes Orais, capazes de colmatar essas condicionantes, melhorando a sua eficácia e segurança.

Os Novos Anticoagulantes Orais apresentam inúmeras vantagens quando comparadas com a Varfarina, entre elas destacam-se a ampla janela terapêutica, com doses fixas e

comportamento mais previsível; rápido início de ação, o que permite que não seja necessário um tratamento inicial com um anticoagulante parentérico; curto tempo de semivida; menos interações medicamentosas, alimentares e ausência de monitorização regular. Apesar das suas vantagens, a falta de padronização de testes de monitorização, os custos mais elevados e a necessidade de ajuste em casos de insuficiência renal são considerados aspetos negativos.

Em caso de excesso de fármacos anticoagulantes no sangue, surgiram no mercado potenciais antídotos capazes de reverter o seu efeito.

O antídoto do Dabigatran é uma molécula designada por Idarucizumab.

O Andezanet alfa IV foi autorizado para reversão do efeito anticoagulante dos fármacos Rivaroxabano e Apixabano.

Perante um paciente com necessidade de intervenção cirúrgica oral é necessária a avaliação prévia dos riscos de hemorragia e tromboembólico.

O risco hemorrágico depende dos tipos de procedimentos dentários e dos fatores individuais do paciente, que podem ser alterados pela terapêutica anticoagulante, anti-agregante, condições médicas e outras medicações.

Os Antibióticos Macrólidos como a Claritromicina e Eritromicina, os AINEs (Ibuprofeno, Naproxeno) e a Carbamazepina estão contra-indicados por interferência nos mecanismos de ação dos anticoagulantes orais.

A elaboração de uma História Clínica detalhada revela-se de grande importância na avaliação, compreensão das características individuais do paciente e história pregressa e atual da doença, permitindo um correto ajuste dos procedimentos cirúrgicos necessários a realizar a cada paciente.

Geralmente, a interrupção dos NACOs não é necessária para uma cirurgia simples como uma extração dentária. No entanto, para procedimentos cirúrgicos de elevado risco hemorrágico ou em situações em que o paciente apresente alterações da função renal, idade avançada ou terapêuticas antiplaquetárias concomitantes, a suspensão do fármaco

deve ser considerada. A interrupção do anticoagulante deve ser realizada após análise da função renal do paciente.

Apesar de os Médicos Dentistas poderem realizar a maioria dos procedimentos dentários na presença de terapêutica anticoagulante, são necessárias medidas para minimizar a hemorragia peri-operatória.

Os procedimentos cirúrgicos devem ser o mais atraumáticos possível, permitindo um melhor controlo hemorrágico. As consultas devem ser marcadas preferencialmente no início da semana e da parte da manhã, caso surjam hemorragias prolongadas e seja necessária a intervenção do médico dentista.

Está indicada a utilização de anestésico local com vasoconstritor de forma a reduzir o fluxo sanguíneo local. As incisões devem ser planeadas longe de estruturas nobres.

A primeira medida de hemóstase local é a compressão, que muitas vezes é suficiente para controlar a hemorragia. No entanto, há medidas hemostáticas locais adicionais como cauterismo, esponjas de gelatina ou celulose, cola de fibrina e esponja de colagénio sintético para ajudar a reduzir a possibilidade de hemorragia pós-operatória. Em caso de persistência, o Médico Dentista pode usar medicamentos antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o aminocapróico.

Após a cirurgia oral, o Médico Dentista é responsável por explicar ao paciente todos os cuidados pós-operatórios, clara e detalhadamente, oralmente e de forma escrita, assim como fornecer o contacto em caso de emergência.

Se a hemorragia se prolongar por mais de 24 horas, o paciente deve realizar compressão com uma gaze embebida em antifibrinolítico durante 20 minutos. Se a hemorragia não cessar, deve contactar o Médico Dentista ou dirigir-se a um serviço de urgência, de forma a ser controlada.

É essencial que haja uma boa relação entre o Médico Dentista e o paciente, de forma a que se estabeleça uma melhor compreensão das suas necessidades individuais e que se faça ponte com o seu Médico Assistente para eventuais ajustes na medicação.

São necessários ainda mais estudos científicos com a finalidade de estabelecer Normas de Orientação Clínica para pacientes a realizar terapia anticoagulante oral e necessidade de intervenção cirúrgica oral, de forma a minimizar os riscos de hemorragia/tromboembolismo associados.

IV – BIBLIOGRAFIA

- Annichino-Bizzacchi, J. M., & de Paula, E. V. (2018). Blood Coagulation and Endothelium. In *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812348-5.00011-8>
- Anticoagulados, P., Vinicius, M., Andrade, S., Azevedo, L., Andrade, P., Bispo, A. F., Feitosa -filho, G. S. (2018). *Artigo Original Avaliação da Intensidade de Sangramento de Procedimentos*. <https://doi.org/10.5935/abc.20180137>
- Bajkin, B. V., & Todorovic, L. M. (2012). Safety of local anaesthesia in dental patients taking oral anticoagulants: Is it still controversial *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(1), 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2010.11.002>
- Castro, I. N. A., Tibúrcio, R. C., & Souki, M. A. (2014). Urgent reversal of anticoagulation. *Revista Médica de Minas Gerais*, 24(Supl 3), 49–59. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.2014s016>
- Clemm, R., Neukam, F. W., Rusche, B., Bauersachs, A., Musazada, S., & Schmitt, C. M. (2016). Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clinical Oral Implants Research*, 27(10), 1274–1282. <https://doi.org/10.1111/clr.1273>
- 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>
- Daroit, N. B., Festugatto, F. L., Beltrame, L. F., Maciel, J. C. C., & Rados, P. V. (2017). Analysis of profiles of patients on oral anticoagulants undergoing dental extraction - A retrospective study. *JORDI - Journal of Oral Diagnosis*, 2, 1–5
- Demir, M. (2015). Coagulation testing for new oral anticoagulants. *Journal of Atrial Fibrillation*, 8(3), 8–11. <https://doi.org/10.4022/jafib.1089>
- Dudek, D., Marchionni, S., Gabriele, M., Iurlaro, A., Helewski, K., Toti, P., Barone, A. (2016). Bleeding rate after tooth extraction in patients under oral anticoagulant therapy. *Journal of Craniofacial Surgery*, 27(5), 1228–1233. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002713>
- Eikelboom, J. W., van Ryn, J., Reilly, P., Hylek, E. M., Elsaesser, A., Glund, S., Weitz, J. I. (2019). Dabigatran Reversal With Idarucizumab in Patients With Renal Impairment. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(14), 1760–1768.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.070>

- Fenger-Eriksen, C., Münster, A. M., & Grove, E. L. (2014). New oral anticoagulants: Clinical indications, monitoring and treatment of acute bleeding complications. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58(6), 651–659. <https://doi.org/10.1111/aas.12319>
- Fernandes, M., Manuel, M., & Martinez, J. (2018). Anticoagulantes orais diretos. *Boletim Do Cim*, 6–8.
- Ferrieri, G. B., Castiglioni, S., Carmagnola, D., Cargnel, M., Strohmenger, L., & Abati, S. (2007). Oral Surgery in Patients on Anticoagulant Treatment Without Therapy Interruption. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(6), 1149–1154. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.015>
- Fibrinólise, A. E., & Franco, R. F. (2001). *FISIOLOGIA DA COAGULAÇÃO* . (Figura 1), 229–237.
- Figueiredo, I. V., Lavrador, M., Freitas, A. M., Madureira, B., Mendes, C., Gonçalves, E. V., Machado, F., Fortuna, J., Feio, J., Catarino, H., Caetano, M., Marques, N. V., Almeida, P. T. De, Luz, C., & Oliveira, R. (2018). Atualizações em Coagulação: Os Anticoagulantes Orais Não Antagonistas da Vitamina K (NOACs) Updates on Coagulation: Non -Vitamin K Antagonist Oral. *Rev Port Farmacoter*, 160–170. <https://doi.org/https://doi.org/10.25756/rpf.v10i4.184>
- Giannandrea, D., Mengoni, A., Carluccio, E., & Ambrosio, G. (2019). Practical considerations on anticoagulation reversal: Spotlight on the reversal of dabigatran. *Vascular Health and Risk Management*, 15, 139–142. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S181806>
- Gómez-Moreno, G., Fernández-Cejas, E., Aguilar-Salvatierra, A., de Carlos, F., Delgado-Ruiz, R. A., & Calvo-Guirado, J. L. (2018). Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clinical Oral Implants Research*, 29(6), 644–648. <https://doi.org/10.1111/clr.12785>
- González Fernández-Tresguerres, F., Alvarez Sirvent, A., Torres García Denche, J., & Fernández, I. (2016). Nuevos anticoagulantes orales: repercusión odontológica. *Científica Dental*, 13(2), 59–68. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/extartcodigo5744803>
- Gosselin, R. C., Adcock, D. M., Bates, S. M., Douxfils, J., Favaloro, E. J., Gouin-Thibault, I., Kitchen, S. (2018). International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct

- Oral Anticoagulants. *Thrombosis and Haemostasis*, 118(3), 437–450.
<https://doi.org/10.1055/s-0038-1627480>
- Hvas, A. M. (2016). Platelet function in thrombosis and hemostasis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 42(3), 183–184. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1572329>
- January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., ... Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. *Circulation*, 140(2), e125–e151. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
- John E. HaLL, A. C. G. (2017). *GUYTON & HALL TRATADO DE FISIOLOGIA MÉDICA* (13ª; E. Editora, Ed.), 1423-1440.
- Johnston, S. (2016). An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(5), 618–630.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.12.010>
- Kamoh, A., & Swantek, J. (2012). Hemostasis in Oral Surgery. *Dental Clinics of North America*, 56(1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2011.06.004>
- Kaplovitch, E., & Dounaevskaia, V. (2019). Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *Journal of the American Dental Association*, 150(7), 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.02.011>
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2017). *FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA* (13ª; De Lima Bispo (Estúdio Castellani), Ed.) 584-594.
- Kustos, S. A., & Fasinu, P. S. (2019). Direct-Acting Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents—An Update. *Medicines*, 6(4), 103.
<https://doi.org/10.3390/medicines6040103>
- Lasne, D., Jude, B., & Susen, S. (2006). From normal to pathological hemostasis. *Canadian Journal of Anesthesia*, 53(2), 2–11. <https://doi.org/10.1007/BF03022247>
- Luger, S., Hohmann, C., Niemann, D., Kraft, P., Gunreben, I., Neumann-Haefelin, T., ... Pfeilschifter, W. (2015). Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention – Impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Preference and Adherence*, 9, 695–1705. <https://doi.org/10.2147/PPA.S88994>
- Malmquist, Jay P. , DMD, F. (2011). *Complications in Oral and Maxillofacial Surgery*:

Management of Hemostasis-Bleeding-Disorders in Surgical Procedures.

- Mansilha, Armando, Guimarães, Bruna, G. L. (2017). *ARTIGO DE REVISÃO ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS: UM NOVO PARADIGMA NO TRATAMENTO*. 13, 62–80.
- Mata, A., Mendonça, C., Caramês, J., Aquino, J., Felino, A., Guerra, F., Marques, D. (2018). Normas de orientação clínica dos pacientes hipocoagulados em medicina dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 59(3). <https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2018.11.241>
- Mingarro-de-León, A., & Chaveli-López, B. (2013). Alternative to oral dicoumarin anticoagulants: Considerations in dental care. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 5(5), 273–278. <https://doi.org/10.4317/jced.51226>
- Miranda, M., Martinez, L. S., Franco, R., Forte, V., Barlattani, A., & Bollero, P. (2016). Differences between warfarin and new oral anticoagulants in dental clinical practice. *ORAL and Implantology*, 9(3), 151–156. <https://doi.org/10.11138/orl/2016.9.3.151>
- Nizamaldin, Y., & Samson, J. (2012). Hémostase locale en Chirurgie orale. 2ème partie: Efficacité de la colle de fibrine. *Medecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18(3), 193–210. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012028>
- Olívia Ferreira do Amaral, C., Michelon do Nascimento, F., Dariva Pereira, F., Gomes Santos Parizi, A., Gouveia Straioto, F., & Sávio Paiva do Amaral, M. (2014). Bases para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica Bases for Interpretation of Laboratory Tests in Dental Practice. 229–238.
- Pesse, M. S., De Macedo, L. D., Mestriner, S. F., & Nogueira Bataglion, C. A. (2018). Protocolo de atendimento odontológico a pacientes usuários de terapia antitrombótica. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPPF*, 23(2), 229–235. <https://doi.org/10.5335/rfo.v23i2.8777>
- Pollack, C. V., Reilly, P. A., Eikelboom, J., Glund, S., Verhamme, P., Bernstein, R. A., Weitz, J. I. (2015). Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine*, 373(6), 511–520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>
- Practical, C. A., & Plantin, M. (2018). *Institutional Repository - Research Portal Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche Betrixaban : Impact on Routine and Specific Coagulation Assays — A Practical Laboratory*.
- Rang, H. ., Ritter, J. ., Flower, R. ., & Henderson, G. (2016). *Rang & Dale: Farmacologia* (T. D. (Elsevier Editora, Ed.). Elsevier, 699-715.

- Ria, B. (2017). A Review of Haemostasis Following Minor Oral Surgery Procedures. *Journal of Dental Health, Oral Disorders & Therapy*, 7(1), 246–249. <https://doi.org/10.15406/jdhodt.2017.07.00231>
- Rizzatti, E. G., & Franco, R. F. (2001). *INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DOS DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS*. 238–247.
- RODRIGUES, E. (2012). Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. *Revista Da Universidade Vale Do Rio Verde*, 10(1), 218–233. <https://doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.218233>
- Romond, K. K., Miller, C. S., & Henry, R. G. (2013). Dental management considerations for a patient taking dabigatran etexilate: A case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(3), e191–e195. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.05.001>
- SDCEP. (2015). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs. *Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme*, (August), accessed 31/08/2016. Retrieved from <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>
- Serrano-Sánchez, V., Ripollés-de-Ramón, J., Collado-Yurrita, L., Vaello-Checa, I., Colmenero-Ruiz, C., Helm, A., Serrano-Cuenca, V. (2017). New horizons in anticoagulation: Direct oral anticoagulants and their implications in oral surgery. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 22(5), e601–e608. <https://doi.org/10.4317/medoral.21862>
- Sikorska, J., & Uprichard, J. (2017). Cardiovascular Pharmacotherapy Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide A Guide to DOACs. *Eur Cardiol*, 12(2), 89–91. <https://doi.org/10.15420/ecr.2017>
- Steffenello-Durigon, G., Arruda, C. C., Luz, F. F. da, & Burigo, A. C. G. (2018). Orientações de manejo perioperatório e no sangramento nos pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (AOD). *Revista de Medicina*, 97(5), 476–485. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i5p476-485>
- Stillberger, C. (2017). Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(11), 1191–1202. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1370369>
- T.de Revel, K. D. (2003). Physiologie de lhémostase The Normal Haemostatic Process. *EMC-Dentisterie*, 1, 71–81. [https://doi.org/10.1016/S1762-5661\(03\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S1762-5661(03)00007-2)
- Thibault, N., Morrill, A. M., & Willett, K. C. (2016). Idarucizumab for reversing

- dabigatran-induced anticoagulation: A systematic review. *American Journal of Therapeutics*, 25(3), E333–E338. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000460>
- Tomaselli, G. F., Mahaffey, K. W., Cuker, A., Dobesh, P. P., Doherty, J. U., Eikelboom, J. W., Wiggins, B. S. (2017). 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(24), 3042–3067. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1085>
- van Galen, K. P. M., Engelen, E. T., Mauser-Bunschoten, E. P., van Es, R. J. J., & Schutgens, R. E. G. (2019). Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or von willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011385.pub3>