

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PROTOCOLOS DE GESTÃO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS SUBMETIDOS A CIRURGIA ORAL

Trabalho submetido por
Rita Morgado Vieira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PROTOCOLOS DE GESTÃO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS SUBMETIDOS A CIRURGIA ORAL

Trabalho submetido por
Rita Morgado Vieira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Gonçalo Martins Pereira

setembro de 2025

Agradecimentos

A todos os meus Professores, o meu sincero agradecimento pela dedicação, exigência e disponibilidade ao longo deste percurso. Em especial, ao meu orientador, Professor Doutor Gonçalo Pereira, pela enorme paciência comigo, pela orientação sempre atenta e pelo rigor científico que me ajudou a crescer.

Aos meus pais, por estarem sempre lá e me apoiarem em tudo, em cada decisão e em cada dúvida, este trabalho é também vosso. Ao meu namorado, Guilherme, pelo incentivo constante mesmo nos momentos de preguiça, por me lembrar do objetivo quando o cansaço pesava e por celebrar cada pequena conquista. Ao meu irmão, ao meus tio e à minha avó, pela presença discreta, mas essencial, por estar sempre do meu lado.

Às minhas amigas, que sempre acreditaram em mim e me deram força para continuar, mesmo quando o caminho parecia mais longo. Aos colegas e amigos bombeiros, obrigada pela paciência nos dias de serviço em que tive de conciliar turnos com a escrita da tese o vosso apoio e compreensão fizeram toda a diferença.

À Carolina, à Maria, ao João, à Irina, ao Rodrigo e à Papuchinha, obrigada por cinco anos de partilha, entre aulas, estudos, festas, viagens e jantares. Agora cada um segue o seu rumo, mas ficará sempre a memória do que vivemos juntos.

Um agradecimento muito especial ao meu colega de “box”, o Tomás, que esteve ao meu lado durante dois anos de clínica: pela entajuda diária, pela partilha de conhecimento e pelas conversas que equilibraram trabalho e sanidade.

A todos os que, de forma direta ou indireta, contribuíram para este trajeto com tempo, palavras, revisões, café, humor ou silêncio muito obrigada. Sem cada um de vocês, este trabalho não seria possível nem teria o mesmo significado.

Resumo

Pacientes em terapia anticoagulante são cada vez mais frequentes em consultas de medicina dentária. Esta é administrada em pessoas com maior risco tromboembólico, o que resulta num maior risco hemorrágico em caso de necessidade de intervenção dentária cirúrgica.

A existência de diferentes tipos de anticoagulantes tais como os antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais diretos e heparinas de baixo peso molecular faz com que estes atuem no organismo por via de diferentes mecanismos e perfis cinéticos, implicando também a aplicação de diferentes abordagens de gestão.

Metodologicamente, procede-se a uma revisão crítica da literatura recente e de recomendações clínicas que se organizam em torno de uma decisão individualizada, sustentada por estratificação dual do risco (doente/procedimento) e por protocolos pré-, intra- e pós-operatórios. São destacadas condutas específicas por classe farmacológica como a suspensão controlada e a utilização de antídotos, a importância da comunicação com o médico assistente e da reconciliação terapêutica em cenários de comorbilidade ou polimedicação, bem como o papel da técnica atraumática, a aplicação de novos hemostáticos locais e das instruções pós-operatórias.

A aplicação sistemática de protocolos estruturados, aliada a formação contínua e auditoria, promove cuidados consistentes e centrados no doente, minimizando complicações hemorrágicas sem comprometer a segurança trombótica, e aponta linhas de investigação futura para padronização de desfechos e clarificação do uso de adjuvantes hemostáticos.

Palavras-chave: anticoagulantes, medicina dentária, cirurgia oral, novos anticoagulantes orais

Abstract

Patients on anticoagulant therapy are increasingly frequent in dental consultations. This therapeutic is administered to people with a higher thromboembolic risk, which results in a higher hemorrhagic risk in case of need for surgical dental intervention.

The existence of different types of anticoagulants, such as vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants and low molecular weight heparins, means that they act in the body through different mechanisms and kinetic profiles, also implying the application of different management approaches.

Methodologically, a critical review of recent literature and clinical recommendations is conducted, organized around individualized decision-making, supported by dual risk stratification (patient/procedure) and pre-, intra-, and postoperative protocols. Specific approaches by pharmacological class are highlighted, such as controlled discontinuation and the use of antidotes, the importance of communication with the attending physician and therapeutic reconciliation in scenarios of comorbidity or polypharmacy, as well as the role of the atraumatic technique, the application of new local hemostatic agents, and postoperative instructions.

The systematic application of structured protocols, combined with continuous training and auditing, promotes consistent and patient-centered care, minimizing hemorrhagic complications without compromising thrombotic safety, and points to future lines of research for standardization of outcomes and clarification of the use of hemostatic adjuvants.

Key-words: anticoagulants, dentistry, oral surgery, new oral anticoagulants

Índice Geral

Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
I- Introdução	14
II- Desenvolvimento	16
1.1 Hemóstase	16
1.2 Coagulação	17
1.2.1 Cascata da coagulação	17
1.2.2 Modelo atual da coagulação.....	20
1.2.3 Regulação da coagulação	22
1.3 Fibrinólise	23
1.4 Testes Laboratoriais	24
1.4.1 Tempo de Hemorragia/ Sangramento	24
1.4.2 Tempo de Protrombina- TP.....	24
1.4.3 Tempo de Tromboplastina parcial ativada- TTPa.....	25
1.4.4 Razão Normalizada Internacional- INR	25
1.4.5 Tempo de coagulação da Ecarina- TCe	26
1.4.6 Tempo anti Xa calibrado	26
2. Anticoagulantes	27
2.1 Anticoagulantes orais clássicos	28
Varfarina	29
2.3 Heparinas	34
2.4 Novos anticoagulantes orais	35

2.4.1 Inibidor do fator IIa	35
Dabigatranó	35
2.4.2 Inibidores diretos do fator Xa	39
Rivaroxabano	39
Apixabano	43
3. Cirurgia oral e terapia anticoagulante	46
3.1 Avaliação do risco hemorrágico	47
3.2 Medidas pré-operatórias	50
3.3 Medidas intraoperatórias.....	55
3.4 Indicações pós-operatórias	58
III- Conclusão.....	60
IV- Bibliografia.....	62

Índice de figuras

Figura 1- Modelo Clássico da Cascata da Coagulação Sanguínea.	18
Figura 2- Fases do modelo atual da cascata de coagulação.	22

Índice de tabelas

Tabela 1- Pró-coagulantes plasmáticos.	19
Tabela 2- Limites recomendados de INR para realização de cirurgias orais segundo diferentes autores e diretrizes.....	26
Tabela 3- Outros medicamentos que apresentam interação com a varfarina.	32
Tabela 4- Interações medicamentosas metabólicas do rivaroxabano.	41
Tabela 5- Classificação dos tratamentos dentários quanto ao risco de hemorragia	49

Lista de abreviaturas

AAS: Ácido Acetilsalicílico

ADP: Adenosina Difosfato

AINE: Anti-inflamatórios Não Esteroides

ATX: Ácido Tranexânico

AUC: Área sob a curva

AVC: Acidente Vascular Cerebral

AVK: Antagonista da Vitamina K

C_{max}: Concentração máxima

CrCl: Clearance da creatinina

CYP: Isoenzimas do Citocromo P-450

DOAC: Anticoagulantes Orais Diretos

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

EP: Embolia Pulmonar

FANV: Fibrilação Auricular Não Vascular

FDA: Food and Drug Administration

FT: Fator tecidual

FVII: Fator VII

FVIIa: Fator VII ativado

FvW: Fator Von Wilbrand

FXII: Fator XII

FXIIa: Fator XII ativado

HBPM: Heparinas de Baixo Peso Molecular

HNF: Heparina Não Fracionada

INR: Razão Normalizada Internacional

IRSN: Inibidores Seletivos da Recaptação da Noroadrenalina

ISRS: Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

NOAC: Novos Anticoagulantes Orais

P-gp: Glicoproteína P

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SDCEP: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme

TCe: Tempo de coagulação da Ecarina

TEV: Tromboembolismo Profundo

T_{max}: Tempo no qual a concentração máxima é atingida

TP: Tempo de Protrombina

TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

TVP: Trombose Venosa Profunda

TXA₂: Tromboxano A₂

VKORC1: Vitamina K Epóxido Redutase

I- Introdução

O uso de terapêuticas anticoagulantes tem vindo a aumentar de forma consistente nas últimas décadas, refletindo a maior prevalência de fibrilhação auricular, tromboembolismo venoso e outras patologias cardiovasculares que requerem prevenção de fenómenos tromboembólicos (Gendron & Talasaz, 2024; Mahé et al., 2025). Este cenário traduz-se numa presença crescente de pacientes sob anticoagulação em consultas de medicina dentária, houve uma subida de cerca de 287% (resultam da subida de 16% para 62%) de uso de anticoagulantes orais diretos (DOAC) entre 2015 e 2019, nomeadamente quando necessitam de procedimentos de cirurgia oral, o que constitui um desafio clínico significativo devido ao risco acrescido de hemorragia peri e pós-operatória (Curtis et al., 2025; Afzal et al., 2021; Darwish et al., 2023).

A complexidade desta gestão clínica resulta da diversidade farmacológica dos anticoagulantes atualmente disponíveis. Entre os mais comuns encontram-se os antagonistas da vitamina K (como a varfarina), os anticoagulantes orais diretos (DOAC: dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano) e as heparinas de baixo peso molecular. Estas classes apresentam mecanismos de ação, perfis farmacocinéticos e interações medicamentosas distintos, condicionando diferentes riscos hemorrágicos e trombóticos, bem como a necessidade de estratégias individualizadas de abordagem (Yefet et al., 2025; Inchingolo et al., 2024).

A literatura recente reforça a importância de uma avaliação individualizada. Uma meta-análise que incluiu mais de 29.000 pacientes demonstrou que os DOAC, em particular o dabigatrano, estão associados a um risco hemorrágico inferior em procedimentos dentários quando comparados aos antagonistas da vitamina K (Dou et al., 2025). Por outro lado, revisões focadas exclusivamente em DOAC sublinham que os episódios de hemorragia leve a moderada são relativamente frequentes, mas os eventos graves, que requerem hospitalização, são raros e geralmente controláveis através de medidas hemostáticas locais (Yefet et al., 2025).

Outro aspecto relevante é o momento da intervenção cirúrgica em relação à administração da dose do anticoagulante. Recomenda-se, por exemplo, a realização da cirurgia durante o período de menor efeito farmacológico, o que, no caso dos DOAC, corresponde geralmente a 12 a 24 horas após a última toma, dependendo da função renal (Yefet et al., 2025; Inchingolo et al., 2024). Além disso, estratégias adjuvantes como a utilização de soluções antifibrinolíticas locais, incluindo o ácido tranexâmico em forma de bochechos ou compressas, mostraram-se eficazes na prevenção de sangramentos pós-operatórios (Inchingolo et al., 2024).

Apesar destas evidências, persiste uma considerável variabilidade entre protocolos recomendados e práticas clínicas implementadas. Algumas diretrizes sugerem que intervenções orais de baixo a moderado risco podem ser realizadas sem suspensão da varfarina, desde que o INR se mantenha dentro da faixa terapêutica segura, e mediante aplicação de técnicas locais de hemostasia (ADA, 2022). Outras, no entanto, defendem ajustes mais conservadores, especialmente em pacientes sob DOAC com função renal comprometida ou submetidos a cirurgias de maior complexidade (Mahé et al., 2025).

Perante estas inconsistências, torna-se clara a necessidade de uma revisão crítica e abrangente da evidência disponível, com vista à uniformização de protocolos de atuação. Assim, a presente tese tem como objetivo realizar uma revisão narrativa que procure rever, analisar e atualizar os protocolos de gestão de pacientes anticoagulados submetidos a cirurgia oral. Pretende-se identificar as melhores práticas clínicas, baseadas em evidência científica, capazes de reduzir complicações hemorrágicas sem comprometer a prevenção de eventos tromboembólicos. Em última instância, ambiciona-se fornecer recomendações que possam ser implementadas na prática clínica quotidiana e também contribuir para a formação contínua de futuros profissionais da saúde oral.

II- Desenvolvimento

1.1 Hemóstase

A hemóstase é um processo fisiológico fundamental que garante a integridade vascular, previne a perda excessiva de sangue após uma lesão e evita a formação de trombos intravasculares e perfusão indevida dos órgãos. Este mecanismo envolve a interação coordenada entre células endoteliais, plaquetas, proteínas de coagulação, anticoagulantes e o sistema de fibrinólise, culminando na formação de um coágulo hemostático e, posteriormente, na dissociação do mesmo após a reparação do vaso (Rodrigues et al., 2012; Franco, 2001).

O processo pode ser dividido em três fases principais: a hemóstase primária, a hemóstase secundária e a hemóstase terciária comumente designada fibrinólise (Rodrigues et al., 2012).

A hemóstase primária é responsável pela formação do trombo plaquetário temporário. Numa primeira fase acontece a redução temporária do fluxo sanguíneo, devido à vasoconstrição, minimizando assim a perda de sangue. A destruição do endotélio expõe o músculo liso vascular à ação de substâncias vasoconstritoras, como endotelina, serotonina e TXA₂, que promovem a contração dos vasos. Nos vasos de pequeno calibre, ocorre simplesmente o colapamento das suas paredes (Rodrigues et al., 2012).

De seguida a adesão das plaquetas ao vaso lesado ocorre através do recetor GPIIb/IIIa, que se liga ao fator de von Willebrand (FvW). Esta adesão ativa as plaquetas, expondo novos recetores que reforçam a ligação ao colagénio e fibronectina (Rodrigues et al., 2012).

A ativação é estimulada por colagénio, FvW e micropartículas, levando ao aumento do cálcio intracelular, que altera a forma das plaquetas e ativa a produção de tromboxano A₂ (TXA₂), essencial para a agregação. A trombina também potencia esta ativação. As plaquetas libertam serotonina, TXA₂ e ADP, promovendo a vasoconstrição e a formação de uma camada que inicia a reparação vascular (Rodrigues et al., 2012).

A agregação plaquetária leva à formação do tampão hemostático primário, que interrompe temporariamente a hemorragia e fornece uma superfície pró-coagulante para os passos seguintes da cascata da coagulação. Embora este seja um mecanismo transitório, pode ser suficiente para conter hemorragias de pequenas lesões (Rodrigues et al., 2012).

A hemóstase secundária, também conhecida como coagulação, reforça o trombo formado na hemóstase primária, que é instável e temporário (Revel & Doghmi, 2004). Durante este processo ocorre a ativação de uma série de reações enzimáticas envolvendo as proteínas pró-coagulantes presentes no plasma, resultando na formação de um coágulo sanguíneo, que é consolidado por uma rede de proteínas para garantir a hemóstase permanente (Rodrigues et al., 2012).

A hemóstase terciária, também conhecida como fibrinólise, é a fase final do processo hemostático, responsável pela dissolução do coágulo após a reparação do vaso sanguíneo. Envolve a ativação do sistema fibrinolítico, onde a plasmina degrada a fibrina e ativa metalproteinases da matriz extracelular, permitindo a restauração do fluxo sanguíneo e evitando a formação excessiva de trombos (Franco, 2001).

1.2 Coagulação

1.2.1 Cascata da coagulação

A cascata clássica da coagulação foi proposta em 1964 por Macfarlane, Davie e Ratnoff e está amplamente documentada. Apesar das suas limitações e da incapacidade de explicar completamente todos os fenómenos da hemóstase in vivo, este modelo foi aceite durante quase cinquenta anos. A proposta descreve a coagulação como um processo de ativação proteolítica sequencial, no qual proteases plasmáticas convertem pró-enzimas nas suas formas ativas, culminando na formação de trombina. A trombina, por sua vez, cliva o fibrinogénio, originando monómeros de fibrina que se organizam para formar o coágulo. Este modelo divide a coagulação em duas vias iniciais (figura1): a via extrínseca, que envolve tanto elementos do sangue como componentes normalmente ausentes do espaço

intravascular, e a via intrínseca, desencadeada por fatores presentes no plasma. Ambas convergem na ativação do fator X, dando início à via comum, responsável pela formação final do coágulo (Ferreira C. et al., 2010; Franco 2001).

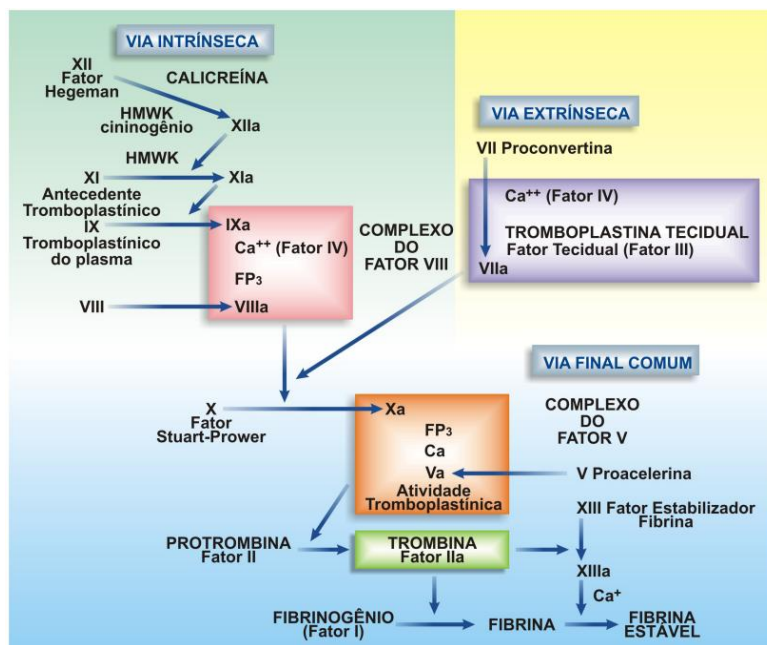


Figura 1- Modelo Clássico da Cascata da Coagulação Sanguínea (adaptado de Rodrigues et al., 2012).

A via extrínseca é iniciada pela exposição do fator tecidual (FT), uma proteína de membrana celular do subendotélio, que, na presença de iões cálcio, ativa o fator VII plasmático (FVII), formando o complexo FVIIa/FT. Este complexo, conhecido como tenase extrínseco, promove a ativação do fator X depois de convergir para a “via comum” (Ferreira C. et al., 2010; Rodrigues et al., 2012).

Na via intrínseca, todos os seus componentes estão presentes na circulação sanguínea e a sua ativação ocorre quando o sangue entra em contacto com uma superfície carregada negativamente, como o endotélio lesado, num processo denominado "ativação por contacto". O fator XII (FXII) é ativado nessa interação e, com o auxílio do cininogénio de alto peso molecular e da pré-calicreína, converte-se em FXIIa. Este, por sua vez, converte a pré-calicreína em calicreína, que acelera ainda mais a ativação do FXII num ciclo de feedback

positivo. O FXIIa ativa o fator XI (FXI), que, na sua forma ativa, converte o fator IX (FIX) em IXa. O FIXa, em conjunto com o fator VIII ativado (FVIIIa), fosfolípidos carregados negativamente da membrana celular e iões cálcio libertados por plaquetas ativadas, forma o complexo tenase intrínseco. Este complexo cliva o fator X (FX), ativando-o e desencadeando a “via comum” da coagulação (Ferreira C. et al., 2010; Rodrigues et al., 2012).

O complexo protrombinase, composto pelo fator Xa, fator Va, iões cálcio e fosfolípidos, é responsável por converter a protrombina em trombina. A principal função da trombina é catalisar a transformação do fibrinogénio (ver fator que representa na tabela 1) em monómeros de fibrina solúveis. Em seguida, esses monómeros são estabilizados pela ação do complexo trombina, fator XIIIa e iões cálcio, resultando na formação do coágulo de fibrina insolúvel (Guyton & Hall, 2017).

Tabela 1- Pró-coagulantes plasmáticos (Adaptado de Fritsma & Fritsma, 2012).

FATOR	NOME
I	Fibrinogénio
II	Protrombina
III	Fator tecidual; tromboplastina tecidual
IV	Cálcio
V	Fator lábil; pro acelerina
VII	Fator de Stable; pro convertina
VIII	Fator anti-hemofílico
IX	Fator de Christmas
X	Fator de Stuart-Prower
XI	Antecedente plasmático da tromboplastina
XII	Fator de Hageman
XIII	Fator estabilizador da fibrina
FWW	Fator de Von Willebrand
PRÉ-CALICREÍNA	Fator de Fletcher
QUININOGENÍO DE ALTO PESO MOLECULAR	Fator de Fitzgerald

1.2.2 Modelo atual da coagulação

No modelo atual da coagulação baseado nas superfícies celulares, a via intrínseca atua como um amplificador iniciado pela via extrínseca, sendo desencadeada pela expressão do fator tecidual. Este processo dá início a uma sequência de eventos em que macropartículas presentes na superfície celular facilitam a ligação, ativação e regulação de proteases pró-coagulantes e anticoagulantes (Huerter, 2015).

Este modelo destaca a membrana das células que expressam fator tecidual, como fibroblastos, monócitos e neutrófilos, e especialmente as plaquetas, como os principais locais onde ocorre a ativação da coagulação. Enfatiza ainda a interação entre fatores da coagulação e recetores celulares. Além disso, atribui um papel central ao complexo FT/FVIIa na ativação do sistema, descrevendo a coagulação como um processo dinâmico dividido em três fases concomitantes: a iniciação, a amplificação e a propagação (Huerter, 2015).

Iniciação

A fase de iniciação, classicamente referida como a via extrínseca da coagulação, começa quando a integridade vascular é comprometida e células subendoteliais, como células musculares lisas e fibroblastos, ficam expostas à corrente sanguínea. Estas células expõem um iniciador-chave da cascata de coagulação, o FT, que se liga ao FVII. Atuando como cofator do FVII, o FT promove a proteólise e a ativação para FVIIa e ambos formam o complexo FT/FVIIa (Huerter P., 2015).

O complexo TF/FVIIa cliva proteoliticamente pequenas quantidades de FIX e FX em FIXa e FXa, respetivamente. Isso permite que o FXa se associe ao cofator FVa para formar um complexo protrombinase em células que expressam FT, promovendo a conversão da protrombina (FII) em trombina (FIIa) (Huerter, 2015).

Ampliação

Na fase da ampliação à medida que a trombina se acumula gradualmente, irá intensificar a ativação das plaquetas que se fixaram no local da lesão. Ao mesmo tempo, esta enzima transforma o fator V, proveniente das plaquetas, em FVa, potenciando a atividade da protrombinase. Além disso, converte o fator VIII em FVIIIa, que funciona como cofator do FIXa na superfície das plaquetas ativadas, facilitando a produção de FXa. Por fim, a trombina também promove a conversão do fator XI em FXIa como mostra a figura 2 (Bouchard et al., 2015; Panteleev et al., 2004).

Propagação

Nos modelos atuais, enquanto a fase de iniciação ocorre em superfícies que expressam FT, a fase de propagação desenrola-se em superfícies que contêm fosfolípidos pró-coagulantes, como as plaquetas ativadas. O fator XI ativado (FXIa) converte o fator IX (FIX) em FIXa, que posteriormente se associa ao fator VIII clivado pela trombina. Nas membranas celulares que expõem fosfatidilserina, o complexo tenase intrínseca formado por FIXa e FVIIIa catalisa a conversão de FX em FXa (Bever et al., 2016). Em seguida, o complexo FXa/FVa gera quantidades suficientes de trombina para produzir em grande escala fibras de fibrina. Como etapa final, a transglutaminase plasmática FXIIIa, ativada pela trombina, catalisa a formação de ligações covalentes entre as cadeias de fibrina adjacentes, resultando num coágulo de fibrina elástico e polimerizado (Prottly et al., 2022).

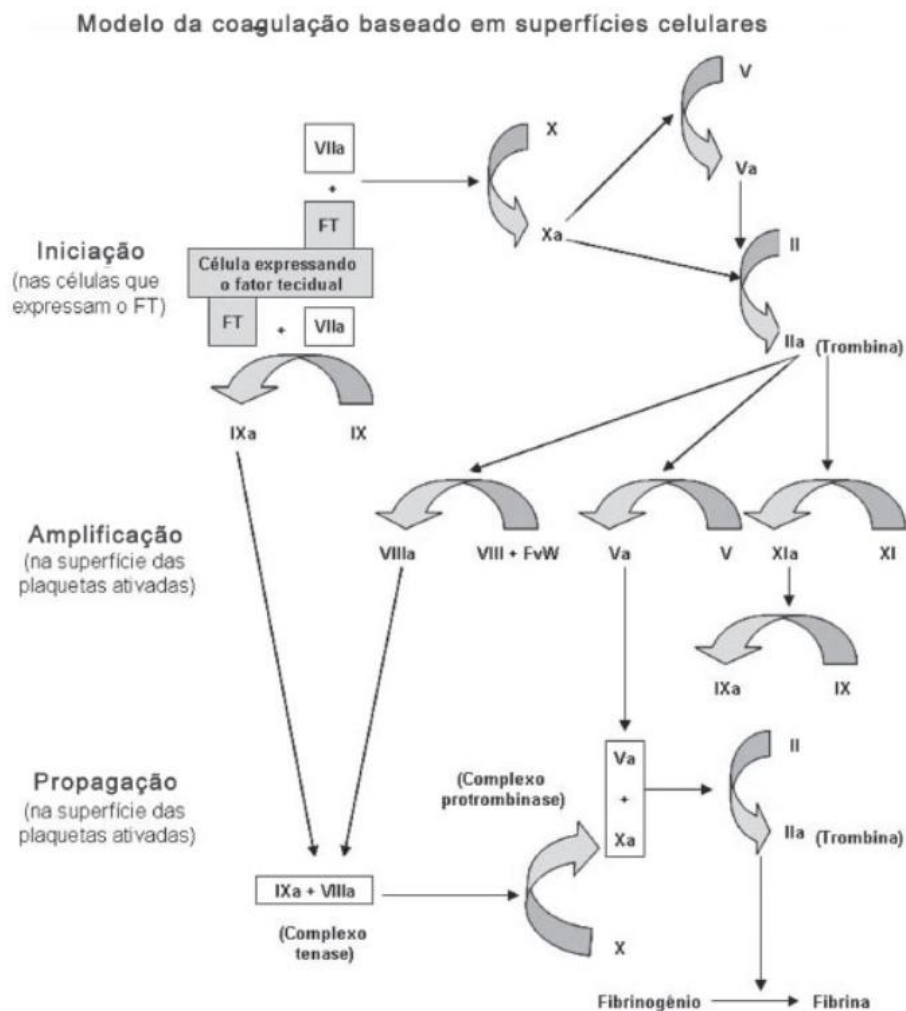


Figura 2- Fases do modelo atual da cascata de coagulação (adaptado de De Caterina et al., 2013).

1.2.3 Regulação da coagulação

A tendência para gerar trombina é travada por inibidores endógenos complementares. De entre os quais se destacam a antitrombina, o sistema da proteína C, o inibidor do fator tecidual e C1 e o cofator heparina II (Tollefsen, 2007; Lagrange et al., 2022).

A Antitrombina (AT) devido à sua alta afinidade aos glucoaminoglicanos das células endoteliais, neutraliza a trombina, FXa e FIXa (Rezaie & Giri, 2020).

O sistema da proteína C, dependente da vitamina K, é ativado quando a trombina se liga à superfície endotelial e juntamente com a proteína S, inativa FVa e FVIIIa, desligando protrombinase e tenase e limitando a amplificação (Griffin et al., 2012; Dahlbäck, 2005).

O inibidor do fator tecidual, que atua na iniciação, liga-se a FXa, formando o complexo TFPI–FXa e inibe FT–FVIIa, reduzindo a formação inicial de FXa/trombina (Mast, 2016; Maroney & Mast, 2015).

1.3 Fibrinólise

A fibrinólise caracteriza-se pelo processo fisiológico de remoção controlada da fibrina do trombo, centrado na geração de plasmina a partir de plasminogénio e na subsequente degradação da rede de fibrina em produtos de degradação, permitindo a recanalização vascular e a recuperação do leito microcirculatório (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Longstaff & Kolev, 2015). Em termos funcionais, integra-se na hemostasia “tardia/terciária”, ajustando o coágulo formado na fase de coagulação à necessidade de restabelecer o fluxo (Risman et al., 2023).

O “alvo” é a rede de fibrina, cuja estrutura (fibras mais grossas/finas, densas/soltas) e a reticulação pelo FXIIIa determinam o quão fácil é dissolvê-la; o FXIIIa também liga a α 2-antiplasmina (α 2AP) à fibrina, tornando o coágulo mais resistente à lise (Weisel & Litvinov, 2017; Fraser et al., 2011; Sakata et al., 1980).

A ativação é promovida sobretudo por dois ativadores: tPA e uPA; e é travada por PAI-1 (que inibe tPA/uPA), por α 2AP (que neutraliza plasmina livre e, quando ligada à fibrina, protege o coágulo) e por TAFI, que remove lisinas expostas na fibrina e dificulta a ligação de plasminogénio/tPA (Sillen & Declerck, 2021). Além do “andaime” da fibrina, superfícies celulares ajudam a concentrar reagentes e a focar a reação, em particular os complexos anexina A2/S100A10 e o recetor uPAR (Hedhli et al., 2012; Leth et al., 2021).

Há duas vias principais de ativação. Na via dependente de fibrina (tPA), o tPA liga-se à fibrina ao lado do plasminogénio; essa proximidade acelera muito a formação de plasmina e, à medida que a rede começa a ser cortada, surgem novas lisinas C-terminais que reforçam a ligação de tPA/plasminogénio, criando um efeito de amplificação. PAI-1, α 2AP e TAFI limitam o arranque, a intensidade e a duração desta lise (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Longstaff & Kolev, 2015; Sillen & Declerck, 2021). Na via pericelular (uPA/uPAR), a pro-uPA fixa-se ao uPAR na superfície celular e é ativada (muitas vezes pela própria plasmina), gerando pontos locais de produção de plasmina relevantes para a remodelação tecidual e a resolução do trombo; este eixo é também regulado por PAI-1 e integra-se com recetores de matriz como a vitronectina (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005; Leth et al., 2021).

1.4 Testes Laboratoriais

1.4.1 Tempo de Hemorragia/ Sangramento

O tempo de sangramento é um teste clássico de hemóstase primária que mede, em minutos, o intervalo entre uma incisão cutânea padronizada e a formação do tampão hemostático. O teste explora sobretudo a quantidade e a função plaquetária (Amaral et al., 2014).

O tempo de sangramento costuma situar-se, em média, entre 1 e 7 minutos. Em doentes com contagem plaquetária reduzida, pode ainda manter-se dentro dos valores de referência se as plaquetas forem $> 100.000/\text{mm}^3$. Quando existem défices de fatores de coagulação, o tempo de sangramento tende a prolongar-se (Amaral et al., 2014; Guyton & Hall., 2017).

1.4.2 Tempo de Protrombina- TP

O tempo de protrombina (TP) quantifica, em segundos, quanto tempo o plasma demora a formar o coágulo sanguíneo. Avalia sobretudo a via extrínseca e a via comum (FVII, FX, FV, FII e fibrinogénio). Os valores de referência são definidos por cada laboratório e dependem

do reagente e do analisador, mas tipicamente situam-se em torno de 11 a 15 segundos em adultos não anticoagulados (CLSI, 2023; WHO, 2013; Yang, 2024).

O TP prolongado reflete disfunção na via extrínseca/comum: é típico no défice de FVII (isolado) e também em défices/alterações de FX, FV, protrombina ou fibrinogénio, na deficiência de vitamina K, na doença hepática ou durante terapêutica com antagonistas da vitamina K (Guyton & Hall, 2017; WHO, 2013; Yang, 2024).

1.4.3 Tempo de Tromboplastina parcial ativada- TTPa

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa / aPTT) em contraste com o TP, avalia a via intrínseca e a via comum (XII, XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogénio). Os intervalos de referência são definidos localmente, mas valores na ordem dos 25 aos 35 segundos são frequentes em adultos não anticoagulados (Rountree & Senecal, 2023; CLSI, 2023). O TTPa é usado para detetar défices congénitos ou adquiridos dos fatores da via intrínseca e para monitorizar heparina não fracionada e inibidores diretos da trombina (Devreese et al., 2020; Adcock et al., 2024; CLSI, 2023).

1.4.4 Razão Normalizada Internacional- INR

A INR é um índice derivado do tempo de protrombina (TP) concebido para padronizar resultados entre laboratórios com reagentes e equipamentos diferentes. Calcula-se pela razão entre o TP do doente e o TP de controlo, elevado ao índice de sensibilidade internacional (ISI). Ao normalizar a resposta dos reagentes, o INR permite comparabilidade entre centros e é o padrão para o controlo de terapêutica com antagonistas da vitamina K (World Health Organization, 2013; Dorgalaleh, 2021).

Em pessoas com coagulação normal, a INR é, em regra, aproximadamente 1.

Em doentes a fazer anticoagulantes, os valores-alvo costumam situar-se entre 2,0 e 3,0.

Antes de um procedimento cirúrgico, deve avaliar-se a INR para reduzir o risco de complicações hemorrágicas (Tabela 2) (Guyton & Hall, 2017; Pesse et al., 2018).

Tabela 2- Limites recomendados de INR para realização de cirurgias orais segundo diferentes autores e diretrizes (Pesse et al. 2018; SDCEP, 2021; ADA, 2022).

AUTOR / DIRETRIZ	POSIÇÃO SOBRE INR EM CIRURGIA ORAL	OBSERVAÇÕES PRINCIPAIS
Pesse et al. (2018)	Consideram procedimentos orais seguros com $\text{INR} \leq 3$	Recomendam avaliação individualizada do risco e adoção de medidas hemostáticas locais
SDCEP (2022)	Admite cirurgia oral com INR até 4,0, desde que medido até 24 h antes do procedimento (ou até 72 h se valores prévios estáveis)	Enfatiza a importância da monitorização do INR e uso de técnicas hemostáticas locais (suturas, esponjas hemostáticas, ácido tranexâmico)
ADA (2022)	Considera seguro realizar cirurgias orais com $\text{INR} \leq 3,5$; valores até 4 podem ser aceitáveis em casos selecionados	Recomenda não suspender varfarina de rotina; reforça uso de medidas hemostáticas locais e avaliação multidisciplinar quando necessário

1.4.5 Tempo de coagulação da Ecarina- TCe

O tempo de coagulação da ecarina (TCe) é um ensaio que usa a ecarina (toxina da *Echis carinatus*) para converter protrombina em trombina; mede o tempo até ao coágulo e responde de forma quase linear à presença de inibidores diretos da trombina (ex. dabigatran). É útil em cenários de hemorragia, pré-cirurgia urgente, sobredosagem ou insuficiência renal, em que a quantificação ajuda na decisão clínica (Gosselin, 2019; Levy et al., 2024).

1.4.6 Tempo anti Xa calibrado

Neste ensaio, o fator X ativado é acrescentado ao plasma que contém um cromóforo. À medida que o cromóforo é clivado, ocorre uma alteração na cor, cujo gradiente é diretamente

proporcional à quantidade de fator Xa presente. Este procedimento, após calibração, pode ser utilizado para monitorizar a ação de vários anticoagulantes orais de nova geração, como o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano (Nakano et al.,2024; Jakowenko et al., 2020).

2. Anticoagulantes

Os anticoagulantes são fármacos essenciais na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos, desempenhando um papel central em diversas condições clínicas, como a fibrilhação auricular, a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar. Estes agentes atuam sobre diferentes etapas da cascata de coagulação, com o objetivo de reduzir a formação de coágulos patológicos, mantendo simultaneamente um equilíbrio entre eficácia terapêutica e risco hemorrágico (Weitz & Eikelboom, 2016).

Os anticoagulantes clássicos, como os antagonistas da vitamina K (ex.: varfarina), foram durante décadas a principal opção terapêutica oral. A sua eficácia é indiscutível, mas apresentam importantes limitações, entre as quais se destacam a variabilidade interindividual na resposta, múltiplas interações medicamentosas e alimentares, e a necessidade de monitorização laboratorial frequente através do INR (Ansell et al., 2008).

As heparinas, por sua vez, constituem outro grupo fundamental de anticoagulantes. A heparina não fracionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) atuam potenciando a atividade da antitrombina, inibindo a trombina e/ou o fator Xa. A HNF, embora eficaz, exige monitorização rigorosa devido ao risco de complicações como a trombocitopenia induzida por heparina. Já as HBPM apresentam um perfil farmacocinético mais previsível, permitindo administração subcutânea em dose fixa sem necessidade de monitorização laboratorial de rotina (Hirsh et al., 2001).

Com o avanço científico, surgiram os novos anticoagulantes orais (NOAC/DOAC), que incluem os inibidores diretos da trombina (ex.: dabigatrano) e os inibidores diretos do fator

Xa (ex.: rivaroxabano, apixabano e edoxabano). Estes fármacos foram desenvolvidos para ultrapassar as limitações dos anticoagulantes tradicionais, oferecendo vantagens como administração em dose fixa, início de ação rápido, menor número de interações medicamentosas e ausência de necessidade de monitorização laboratorial regular. Além disso, vários estudos demonstraram a sua eficácia comparável, ou mesmo superior, à da varfarina, associada a um menor risco de hemorragia intracraniana (Ruff et al., 2014; Steffel et al., 2018).

Deste modo, a evolução da terapêutica anticoagulante representa uma mudança significativa no panorama da medicina cardiovascular, exigindo uma compreensão detalhada das diferentes classes de fármacos, das suas indicações clínicas e limitações, para garantir uma abordagem segura e eficaz ao doente (Steffel et al., 2018).

2.1 Anticoagulantes orais clássicos

Antagonistas da vitamina K

Os antagonistas da vitamina K (AVK) foram durante décadas a principal terapêutica anticoagulante oral. Atuam inibindo a enzima vitamina K epóxido redutase (VKORC1), reduzindo a síntese hepática dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, bem como das proteínas C e S (Ansell et al., 2008).

Quimicamente, os antagonistas da vitamina K dividem-se em derivados cumarínicos (como a varfarina, o acenocumarol e o femprocumon) e derivados indandiona (ex.: fenindiona), atualmente em desuso devido ao perfil de segurança menos favorável (Pirmohamed, 2006). Apesar da eficácia, apresentam limitações relevantes como interações frequentes, estreita janela terapêutica e necessidade de monitorização laboratorial regular (Holbrook et al., 2012).

Varfarina

A varfarina é o antagonista da vitamina K mais utilizado e permanece, apesar do advento dos novos anticoagulantes orais, uma opção terapêutica importante em diversas situações clínicas, nomeadamente em doentes com válvulas cardíacas mecânicas (Baumgartner et al., 2017; Whitlock et al., 2012; Pirmohamed, 2006).

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da varfarina baseia-se na interferência com o ciclo da vitamina K no fígado (Varfine® RCM, 2023).

Normalmente, a vitamina K reduzida funciona como cofator essencial para a carboxilação γ -glutâmica de resíduos presentes nos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X, bem como nas proteínas C e S. Esse processo de carboxilação é indispensável para que estes fatores adquiram atividade biológica e consigam ligar-se ao cálcio e às superfícies fosfolipídicas (Varfine® RCM, 2023).

Durante a reação, a vitamina K é oxidada a epóxido, e depois regenerada à sua forma ativa pela enzima vitamina K epóxido redutase (VKORC1) (Varfine® RCM, 2023).

A varfarina atua inibindo de forma competitiva a VKORC1, bloqueando assim a regeneração da vitamina K reduzida. Sem vitamina K ativa suficiente, a síntese dos fatores de coagulação dependentes desta via é prejudicada, o que resulta numa diminuição progressiva da coagulação sanguínea (Li et al., 2020; Liu et al., 2022; Rishavy et al, 2018).

Farmacocinética

A varfarina tem uma absorção rápida e quase total pelo trato gastrointestinal, apresentando uma biodisponibilidade próxima de 100%. O fármaco liga-se extensamente às proteínas

plasmáticas, sobretudo à albumina (cerca de 99%), o que condiciona uma pequena fração livre farmacologicamente ativa (Varfine® RCM, 2023).

Trata-se de uma mistura racémica de dois enantiómeros: S-varfarina e R-varfarina. A S-varfarina é cerca de 2 a 5 vezes mais potente que a forma R e é metabolizada pelo citocromo P-450, principalmente pela isoenzima hepática CYP2C9, enquanto a R-varfarina é metabolizada sobretudo por CYP1A2 e CYP3A4. Esta diferença metabólica explica, em parte, a variabilidade interindividual e a influência de polimorfismos genéticos na resposta ao fármaco (Varfine® RCM, 2023).

A semi-vida terminal da varfarina após uma dose única é aproximadamente uma semana, mas a semivida efetiva pode variar entre 20 a 60 horas. O metabolismo ocorre no fígado, produzindo metabolitos inativos excretados principalmente pela urina (Varfine® RCM, 2023).

Devido à sua estreita janela terapêutica, à variabilidade metabólica e à elevada suscetibilidade a interações medicamentosas e alimentares, a monitorização regular do International Normalized Ratio (INR) é fundamental para ajustar a dose e garantir segurança e eficácia (Varfine® RCM, 2023).

Interações medicamentosas e alimentares

A varfarina apresenta uma elevada propensão para interações medicamentosas, devido à sua estreita janela terapêutica, elevada ligação às proteínas plasmáticas e metabolismo hepático dependente do sistema do citocromo P450 (Varfine® RCM, 2023).

A administração simultânea de fármacos usados na terapêutica ou prevenção da trombose, bem como de outros medicamentos capazes de afetar negativamente a hemóstase, pode potenciar a ação farmacológica da varfarina, aumentando conseqüentemente o risco de hemorragia. Os agentes fibrinolíticos, como a estreptoquinase e a alteplase, estão contraindicados em doentes sob tratamento com varfarina (Varfine® RCM, 2023).

Os medicamentos abaixo indicados devem ser evitados sempre que possível ou, caso a sua administração seja necessária, usados com cautela e sob rigorosa vigilância clínica e laboratorial (Varfine® RCM, 2023):

- Clopidogrel;
- AINE (incluindo aspirina e AINE Cox-2 específicos);
- Inibidores da trombina, tais como a bivalirudina, o dabigatran;
- Heparinas não fracionadas e derivados de heparina, heparinas de baixo peso molecular;
- Fondaparinux, Rivaroxabano;
- Antagonistas do receptor de glicoproteína IIb / IIIa tais como eptifibatida, tirofibano e abciximab;
- Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e da noradrenalina (IRSN);
- Outros medicamentos que inibem a hemostasia, a coagulação ou a ação plaquetária.

Os antibióticos de largo espectro podem potenciar o efeito da varfarina, uma vez que reduzem a flora intestinal e é esta que produz vitamina K (Varfine® RCM, 2023).

Na tabela 3 são apresentados exemplos de medicamentos que são conhecidos por interagir metabolicamente de maneira significativa com a varfarina (Varfine® RCM, 2023).

Tabela 3- Outros medicamentos que apresentam interação com a varfarina (Varfine® RCM, 2023).

Exemplos de medicamentos que potenciam o efeito da varfarina	Alopurinol, capecitabina, erlotinib, dissulfiram, antifúngicos azólicos (cetoconazol, fluconazol, etc) omeprazol, paracetamol (em uso prolongado), propafenona, amiodarona, tamoxifeno, metilfenidato, cloranfenicol, cimetidina, danazol, glibenclamida, dextropropoxifeno, amiodarona, tiroxina, zafirlukast, fibratos, estatinas (não a pravastatina; predominantemente associado à fluvastatina) eritromicina, sulfametoxazol, metronidazol
Exemplos de medicamentos que antagonizam o efeito da varfarina	Barbituratos, primidona, carbamazepina, griseofulvina, contraceptivos orais, rifampicina, azatioprina, fenitoína, aminoglutetimida e fenazona
Exemplos de medicamentos com efeito variável	Corticosteroides, nevirapina, ritonavir

A varfarina pode ainda interagir com alimentos e álcool. O álcool em excesso aumenta o risco de alteração do INR, enquanto o consumo crónico pode reduzi-lo por indução enzimática, sendo apenas aceitável em consumo moderado. O sumo de arando e, em menor grau, o de toranja, podem aumentar o INR. Alimentos ricos em vitamina K (como brócolos, couves e fígado) reduzem o efeito anticoagulante, devendo evitar-se mudanças bruscas na dieta (Varfine® RCM, 2023).

Efeitos adversos e contraindicações

O principal efeito adverso associado à varfarina é o risco hemorrágico, que pode variar desde pequenas hemorragias cutâneas e gengivais até hemorragias graves, incluindo hemorragia intracraniana e gastrointestinal (Yamamoto et al., 2024). A incidência de complicações hemorrágicas aumenta em situações de INR supratherapêutico, idade avançada e polimedicação (Rydberg et al., 2020).

Entre os efeitos adversos raros, mas clinicamente relevantes, destaca-se a necrose cutânea induzida pela varfarina, habitualmente observada entre o 3.º e o 10.º dia após o início do tratamento, sobretudo em doentes obesos ou com deficiência de proteína C ou S. Está associada ao uso de doses elevadas de indução e inicia-se com dor localizada, endurecimento e eritema, evoluindo para lesões bolhosas hemorrágicas e, posteriormente, áreas necróticas bem delimitadas, frequentemente em regiões ricas em tecido adiposo. O reconhecimento precoce destes sinais e a suspensão imediata da varfarina, com reversão do seu efeito por vitamina K ou plasma fresco/congelado, acompanhados da substituição por heparina, são fundamentais para limitar a extensão do dano tecidual (Varfine® RCM, 2023).

Outra complicação rara é a síndrome dos dedos roxos, que geralmente surge entre 3 e 8 semanas após o início da terapêutica. Caracteriza-se por descoloração violácea, por vezes dolorosa, na superfície plantar e nas margens dos dedos dos pés, estando associada a microêmbolos de colesterol libertados de placas ateroscleróticas. Caso ocorra, recomenda-se a suspensão imediata da varfarina para evitar progressão para necrose isquémica (Varfine® RCM, 2023).

A utilização do fármaco é contraindicada em casos de alergia à substância ativa. Não deve ser administrado após ocorrência de acidente vascular cerebral hemorrágico, em situações de hemorragia clinicamente relevante, nas 72 horas posteriores a uma cirurgia major com elevado risco de hemorragia ou nas 48 horas após o parto. O uso está igualmente contraindicado durante a gravidez, no primeiro e terceiro trimestres, bem como em associação com medicamentos cujas interações aumentem significativamente o risco hemorrágico (Varfine® RCM, 2023).

De forma geral, a terapêutica anticoagulante encontra-se contraindicada em qualquer situação clínica em que o risco de hemorragia ultrapasse os potenciais benefícios do tratamento (Varfine® RCM, 2023).

2.3 Heparinas

As heparinas constituem uma classe de anticoagulantes parenterais amplamente utilizados na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos. A sua ação resulta da ligação à antitrombina, potenciando a sua atividade inibitória sobre a trombina (fator IIa) e o fator Xa, o que conduz à inibição da formação de fibrina e, conseqüentemente, da progressão da coagulação (Hirsh et al., 2001).

Existem duas formas principais de heparina: a heparina não fracionada (HNF) e as heparinas de baixo peso molecular (HBPM). A HNF é uma mistura heterogénea de cadeias polissacarídicas, com ação tanto sobre a trombina como sobre o fator Xa. É administrada por via intravenosa ou subcutânea, mas apresenta farmacocinética imprevisível, exigindo monitorização laboratorial frequente através do tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT). Entre as suas complicações mais relevantes incluem-se a hemorragia e a trombocitopenia induzida por heparina (TIH), uma reação imunomediada potencialmente grave (Brunton & Knollmann, 2023).

As HBPM, obtidas por fracionamento da HNF, possuem cadeias mais curtas e atuam preferencialmente sobre o fator Xa. Têm farmacocinética mais previsível, permitindo administração subcutânea em dose fixa, sem necessidade de monitorização laboratorial rotineira, exceto em populações especiais como grávidas, obesos mórbidos ou doentes com insuficiência renal. Comparativamente à HNF, apresentam menor risco de TIH e um perfil de segurança mais favorável, sendo amplamente utilizadas na prática clínica (Cuker et al., 2018).

2.4 Novos anticoagulantes orais

Os novos anticoagulantes orais (NOAC), também designados anticoagulantes orais diretos (DOAC), representam uma alternativa moderna aos antagonistas da vitamina K na prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos. Estes fármacos incluem os inibidores diretos da trombina (dabigatrano) e os inibidores diretos do fator Xa (rivaroxabano, apixabano e edoxabano) (Steffel et al., 2018).

Comparativamente à varfarina, os NOAC apresentam vantagens significativas, como a administração em dose fixa, o início de ação rápido, menor número de interações medicamentosas e alimentares, e a ausência de necessidade de monitorização laboratorial de rotina. (Yeh et al., 2015; Gelosa et al., 2018) Além disso, os ensaios clínicos demonstraram eficácia semelhante ou superior à dos antagonistas da vitamina K, associada a um risco reduzido de hemorragia intracraniana (Zeng et al., 2022; Meina et al., 2022).

Atualmente, os NOAC encontram-se amplamente recomendados pelas principais diretrizes internacionais para o tratamento da fibrilhação auricular não valvular e da trombose venosa profunda, consolidando-se como uma mudança de paradigma na terapêutica anticoagulante (January et al., 2019).

2.4.1 Inibidor do fator IIa

Dabigatrano

O dabigatrano foi o primeiro dos novos anticoagulantes orais diretos (DOAC) a ser aprovado para uso clínico, em 2008, representando uma alternativa importante à varfarina (Ageno et al., 2024). É indicado para a prevenção e tratamento de eventos tromboembólicos, incluindo a fibrilhação auricular não valvular, a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar (Javed et al., 2021; FDA, 2023).

Mecanismo de ação

O dabigatrano é um inibidor direto, reversível e competitivo da trombina (fator IIa). Após administração oral, sob a forma de pró-fármaco (dabigatrano etexilato) é convertido pela esterase plasmática e hepática na sua forma ativa, o dabigatrano (Niu et al., 2024).

A trombina é uma enzima central na cascata de coagulação, responsável pela conversão do fibrinogénio em fibrina, pela ativação dos fatores V, VIII, XI e XIII e pela ativação das plaquetas. Ao ligar-se diretamente ao sítio ativo da trombina, o dabigatrano inibe tanto a trombina livre como a trombina ligada à fibrina, interrompendo a agregação plaquetária induzida pela trombina (Pradaxa®, INN-dabigatran etexilate, RCM, 2024; Lindahl et al., 2025).

Farmacocinética

Após administração oral o dabigatrano etexilato é absorvido e rapidamente convertido na sua forma ativa. A biodisponibilidade oral é baixa (6,5%), atinge concentrações plasmáticas máximas (T_{max}) entre 0,5 a 2 horas, e apresenta uma semi-vida terminal de aproximadamente 12 a 14 horas, com eliminação predominantemente renal via excreção de fármaco não metabolizado (Pradaxa®, INN-dabigatran etexilate, RCM, 2024).

Verificou-se que o dabigatrano apresenta uma taxa relativamente baixa de ligação às proteínas plasmáticas humanas, de cerca de 34% a 35%, independentemente da concentração. O seu volume de distribuição, situado entre 60 e 70 litros, é superior ao volume total de água corporal, o que sugere uma distribuição moderada nos tecidos (Pradaxa®, INN-dabigatran etexilate, RCM, 2024).

A farmacocinética do dabigatrano é previsível e consistente entre diferentes populações, incluindo variação de peso, género, etnia e leve a moderada disfunção hepática; pequenas diferenças observadas são atribuídas à função renal, que é o principal determinante da variação individual do clearance (Stangier & Clemens, 2009; Hindley, 2023).

Estudos populacionais recentes utilizando modelos PK/PD confirmam que o clearance está fortemente correlacionado com a depuração de creatinina (CrCl) e variáveis fisiológicas como idade e HDL-C, justificando o uso de modelos de dois compartimentos com absorção de primeira ordem na abordagem clínica (Liu et al., 2022).

Além disso, interações significativas foram observadas com inibidores potentes da P-glicoproteína (P-gp), que podem aumentar a exposição ao dabigatrano (C_{max} e AUC) entre 2 a 2,6 vezes, influenciando tanto a cinética quanto a segurança do fármaco (Van Hemelryck et al., 2024).

Interações medicamentosas e alimentares

O dabigatrano apresenta um perfil de interações mais limitado em comparação com a varfarina, uma vez que não é metabolizado pelo sistema enzimático do citocromo P450. Contudo, é um substrato da glicoproteína P (P-gp), pelo que a sua absorção e eliminação podem ser significativamente influenciadas por moduladores desta proteína (Steffel et al., 2021).

Os inibidores potentes da P-gp, como verapamil, amiodarona, cetoconazol, dronedarona e quinidina, aumentam as concentrações plasmáticas de dabigatrano, potenciando o risco hemorrágico (Van Hemelryck et al., 2024). Por outro lado, os indutores da P-gp, como rifampicina, carbamazepina e fenitoína reduzem de forma acentuada a biodisponibilidade do fármaco, comprometendo a sua eficácia anticoagulante (Hindley, 2023). Interações também foram descritas em doentes oncológicos a receber inibidores orais de pequenas moléculas, o que pode justificar monitorização clínica adicional (Gulikers et al., 2024).

Ao contrário dos antagonistas da vitamina K, o dabigatrano não apresenta interações relevantes com alimentos ou vitamina K, o que representa uma vantagem clínica. No entanto, a formulação com ácido tartárico, utilizada para garantir absorção estável, pode estar associada a efeitos gastrointestinais como dispepsia, mas não interage de forma significativa com nutrientes (Niu et al., 2024).

Assim, embora as interações alimentares sejam negligenciáveis, as interações medicamentosas com fármacos moduladores da P-gp devem ser cuidadosamente consideradas para garantir a eficácia e segurança da terapêutica com dabigatrano (Steffel et al., 2021).

Efeitos adversos e contraindicações

O dabigatrano apresenta efeitos adversos importantes, sendo o sangramento gastrointestinal o mais destacado, embora reduza o risco de sangramentos fatais, esse tipo de evento é mais frequente nos pacientes tratados com o medicamento (Niu et al., 2024). Dispepsia, náusea, desconforto abdominal e hemorragia gastrointestinal são os principais motivos de interrupção do tratamento, segundo o rótulo médico de 2025 da FDA (FDA, 2025).

Relatos indicam que o dabigatrano pode ocasionar esofagite ou lesões na mucosa esofágica, possivelmente devido ao ácido tartárico presente na formulação. Há também um pequeno aumento observado no risco de enfarte do miocárdio em análises combinadas de ensaios clínicos, embora as evidências sejam conflitantes (Zhang et al., 2024).

Além disso, erros de prescrição e uso inadequado do fármaco (especialmente em insuficiência renal grave ou com anticoagulantes concomitantes) têm sido identificados como fatores de risco para eventos adversos graves (Zhang et al., 2024).

As contraindicações incluem sangramento ativo, hipersensibilidade grave, presença de válvulas mecânicas cardíacas, insuficiência renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), síndrome antifosfolípide triple positiva e uso concomitante de anticoagulantes fora de transição (FDA, 2025; Zhang et al., 2024).

2.4.2 Inibidores diretos do fator Xa

Os inibidores diretos do fator Xa (apixabano, rivaroxabano, edoxabano) atuam de forma seletiva no sítio ativo do fator Xa, bloqueando tanto a forma livre quanto a associada ao complexo protrombinase. Ao impedir a conversão da protrombina em trombina, interrompem um ponto central da cascata de coagulação, reduzindo assim a geração de fibrina e a formação do trombo (Muek et al., 2013).

Em comparação com os antagonistas da vitamina K, estes fármacos apresentam início de ação rápido, meia-vida curta a intermédia, farmacocinética previsível e menor necessidade de monitorização laboratorial (Steffel et al., 2021; January et al., 2023). Além disso, demonstram eficácia e segurança consistentes em diversas indicações, incluindo prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistémica na fibrilhação auricular não valvular, bem como no tratamento e prevenção secundária do tromboembolismo venoso (Steffel et al., 2021; January et al., 2023).

A disponibilidade de agentes reversores, como o andexanet alfa, reforça ainda mais a segurança desta classe, permitindo controlo rápido em situações de hemorragia grave ou necessidade de cirurgia urgente (Siegal et al., 2015).

Rivaroxabano

O rivaroxabano foi o primeiro fármaco da classe dos inibidores diretos do fator Xa a ser aprovado para uso clínico e representa uma alternativa eficaz aos antagonistas da vitamina K, como a varfarina (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025).

As suas principais indicações incluem a prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistémica em doentes com fibrilhação auricular não valvular, o tratamento e prevenção de

tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e a profilaxia de eventos tromboembólicos em cirurgia ortopédica major (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025).

Mecanismo de ação

O rivaroxabano é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa, que se distingue por inibir de forma competitiva e reversível tanto o fator Xa livre quanto aquele ligado ao coágulo, sem depender de cofatores como a antitrombina, interrompendo eficazmente a conversão de protrombina em trombina, inibindo assim as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação e, conseqüentemente, a formação de trombos (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025; Schiffer et al., 2023; Hindley, 2023).

Farmacocinética

O rivaroxabano é rapidamente absorvido por via oral, atingindo concentrações máximas em 2 a 4 h. A biodisponibilidade é elevada (80 a 100%) para doses de 2,5–10 mg e é independente da alimentação; porém, para 20 mg em jejum a biodisponibilidade ronda os 66%, aumentando com alimentos, razão pela qual as doses de 15 mg e 20 mg devem ser tomadas com comida. Em estudos e na rotulagem, também se descreve aumento de C_{max} com alimentos (76%) para 20 mg (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025; FDA, 2025; Janssen Medical, 2025).

A ligação à albumina é elevada (92 a 95%), e o volume de distribuição é moderado (50 L). A elevada ligação proteica explica a não dializabilidade clinicamente relevante do fármaco (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025; FDA, 2021).

Cerca de 2/3 da dose sofre biotransformação (CYP3A4, CYP2J2 e vias independentes de CYP); destes metabolitos, aproximadamente metade é eliminada por via renal e a outra metade por via fecal. O 1/3 restante é excretado inalterado na urina (predominantemente por secreção ativa via P-gp/BCRP). A depuração sistêmica é baixa (10 L/h) (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025).

A eliminação é limitada pela absorção após administração oral; a semivida terminal é de 5 a 9 h em adultos jovens e 11 a 13 h em idosos. A relação exposição-efeito é previsível, permitindo esquemas de dose fixa (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025).

Interações medicamentosas e alimentares

O rivaroxabano é substrato das enzimas CYP3A4/2J2 e dos transportadores P-gp/BCRP. Assim, fármacos que inibem fortemente, em simultâneo, CYP3A4 e P-gp aumentam de forma clinicamente relevante a exposição ao rivaroxabano (aumento risco hemorrágico); já indutores potentes destas vias reduzem a exposição (aumento risco trombótico) (ver tabela 4) (FDA, 2025).

Tabela 4- Interações medicamentosas metabólicas do rivaroxabano (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025).

Inibidores fortes combinados	Azóis (cetoconazol/itraconazol/posaconazol) e antirretrovirais (ritonavir/cobicistato)
Indutores fortes	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital
Inibidores moderados	Claritromicina/eritromicina ou fluconazol

Algumas revisões recomendam não associar dronedarona a rivaroxabano, devido à inibição P-gp/CYP3A4 e, conseqüentemente, ao aumento da exposição, embora outros documentos façam apenas alerta de cautela perante a escassez de dados clínicos diretos. Em prática, a maioria dos peritos evita a combinação (Hügl et al., 2023; AC Forum, 2024).

Mesmo sem modificar a exposição sistêmica (AUC) do rivaroxabano, alguns fármacos aumentam o risco hemorrágico por efeito aditivo, nomeadamente AINE, antiagregantes (p.ex., ácido acetilsalicílico, clopidogrel) e ISRS/IRSN. Só devem ser usados quando o benefício supera o risco, com vigilância clínica. Deve ser evitada a associação a outros anticoagulantes, salvo em fases de transição/ponte (FDA, 2025).

No que diz respeito às interações alimentares, a toranja é um inibidor de CYP3A4 e P-gp e, por isso, pode aumentar a exposição aos DOAC metabolizados por estas vias. Embora a rotulagem de rivaroxabano não traga uma proibição explícita, várias fontes de prática clínica recomendam evitar quantidades relevantes ou, no mínimo, usar cautela e vigilância de sinais de hemorragia (FDA, 2025).

Não há interação farmacocinética específica descrita entre o álcool e o rivaroxabano, mas consumo excessivo aumenta o risco de hemorragia por efeitos na mucosa GI/plaquetas; recomenda-se moderação clínica (FDA, 2025; AC Forum, 2024).

Efeitos adversos e contraindicações

O evento adverso mais frequente com rivaroxabano é a hemorragia. Em ensaios e na farmacovigilância, observam-se hemorragias de vários tipos (epistáxis, hemorragia gastrointestinal, hematúria, hemorragia da ferida/cirúrgica, menorragia), além de anemia e queixas gastrointestinais; aumentos de enzimas hepáticas também foram reportados (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025; FDA, 2025). Em mulheres, a hemorragia menstrual intensa é um padrão descrito; em contexto pediátrico e adulto, epistáxis e vômitos figuram entre os eventos mais comuns (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025). O fármaco traz ainda aviso de segurança em procedimentos neuraxiais (anestesia/analgesia espinal/epidural): há risco de hematoma epidural/raquidiano com potencial déficit neurológico permanente, exigindo avaliação minuciosa de timing e fatores de risco e vigilância neurológica (FDA, 2025).

A utilização do rivaroxabano é contraindicada nas seguintes situações: Hipersensibilidade ao princípio ativo, Hemorragias clinicamente significativas ativas, lesões/condições com risco relevante de hemorragia major (p. ex., úlcera GI ativa/recente, neoplasia maligna com alto risco hemorrágico, traumatismo ou cirurgia recente do SNC, malformações vasculares), doença hepática com coagulopatia e risco hemorrágico clinicamente relevante, gravidez e amamentação, uso concomitante com outros anticoagulantes exceto nas situações específicas de transição terapêutica, próteses valvulares, síndrome antifosfolípídica e em situação de compromisso renal (Xarelto, INN-rivaroxaban, 2025).

Apixabano

O apixabano é um anticoagulante oral direto que inibe seletivamente o fator Xa e está indicado para prevenção de AVC/embolia sistêmica na FANV, tratamento e prevenção de recorrência de TVP/EP e profilaxia de TEV após artroplastia da anca/joelho (NICE BNF, 2025; Thrombosis Canada, 2025).

Em comparações com outras estratégias, análises e estudos recentes é sustentada a eficácia e segurança dos DOAC, muitas vezes com vantagem de segurança para o apixabano em desfechos hemorrágicos não-major (Ma et al., 2023) e preferência face a antiagregantes em fibrilação arterial (Coyle et al., 2024).

Mecanismo de ação

O apixabano é um inibidor direto, reversível e altamente seletivo do fator Xa, atuando por ligação ao sítio ativo desta serina-protease. Ao bloquear o fator Xa, quer livre no plasma, quer integrado no complexo protrombinase, o fármaco impede a conversão de protrombina em trombina, reduz a geração de trombina e, por consequência, a formação de fibrina e do trombo. Este efeito dá-se independentemente da antitrombina (não requer cofator), diferenciando-o dos anticoagulantes indiretos (Medsafe, 2025; TGA PI, 2025).

Farmacocinética

O apixabano é rapidamente absorvido por via oral, com concentrações máximas atingidas em 3 a 4 h e biodisponibilidade absoluta cerca de 50% para doses até 10 mg; a ingestão com alimentos não altera AUC nem a C_{max} . A exposição aumenta de forma aproximadamente linear até 10 mg (Medsafe, 2025; FDA, 2025; Byon et al., 2019).

Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (87%) e apresenta um volume de distribuição de cerca de 21 L, compatível com distribuição predominantemente intravascular (Eliquis, INN-apixaban, 2025).

O metabolismo é predominantemente hepático, com papel principal do CYP3A4/3A5 e contribuições menores de outras isoenzimas; o fármaco é substrato de P-gp e BCRP (FDA, 2025; Byon et al., 2019).

A depuração é multirruta (metabolismo, excreção biliar e intestinal direta), com cerca de 27% da eliminação total por via renal. A semi-vida terminal média é aproximadamente 12 h em adultos saudáveis (Eliquis, INN-apixaban, 2025; Byon et al., 2019).

Interações medicamentosas e alimentares

O apixabano é metabolizado sobretudo por CYP3A4/3A5 e é substrato de P-gp/BCRP; por isso, inibidores/indutores destes sistemas alteram a exposição ao fármaco (Medsafe, 2025; Eliquis, INN-apixaban, 2025).

Inibidores fortes combinados (P-gp + CYP3A4) como azóis sistémicos (p.ex., cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) e inibidores da protease (ritonavir) duplicam aproximadamente a AUC e aumentam a C_{max} aproximadamente 1,6×, elevando o risco hemorrágico (Eliquis, INN-apixaban, 2025; Medsafe, 2025).

Inibidores moderados como o diltiazem, fluconazol, verapamil ou claritromicina aumentam modestamente a exposição sem necessidade de ajuste de dose, mas com vigilância clínica para hemorragia (Eliquis, INN-apixaban, 2025).

Indutores fortes combinados (P-gp + CYP3A4) como a rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Hypericum reduzem a exposição podendo comprometer a eficácia. Deve ser evitada a coadministração (FDA, 2025; Eliquis, INN-apixaban, 2025; Medsafe, 2025).

Guias recentes catalogam múltiplos Antivirais/antineoplásicos inibidores/indutores (p.ex., cobicistate, dronedarona, enclorafenib, lenacapavir) e orientam quando reduzir/evitar. Estas guias são úteis também para fármacos oncológicos e anti-VIH (AC Forum, 2024).

A coadministração com antiagregantes plaquetários (AAS, clopidogrel), fibrinolíticos, heparina e AINE aumenta o risco de hemorragia e devem ser utilizados apenas quando o benefício superar o risco e com monitorização (FDA, 2025; Eliquis, INN-apixaban, 2025; Medsafe, 2025).

O sumo de toranja é um inibidor moderado do CYP3A4. Para o apixabano, a evidência clínica direta é limitada, mas recomenda-se cautela (p.ex., avaliar risco hemorrágico individual). Não há ajuste de dose rotineira recomendada especificamente por esta interação (AC Forum, 2024).

Efeitos adversos e contraindicações

O efeito adverso mais relevante do apixabano é a hemorragia, que pode ocorrer em diferentes localizações (gastrointestinal, epistáxis, gengival, urinária, hemorragia da ferida) e variar de menor a grave/potencialmente fatal. Também são frequentes anemia e sintomas gastrointestinais como náuseas (frequências detalhadas nos rótulos) (Eliquis, INN-apixaban, 2025; FDA, 2025). Em doentes expostos a anestesia/analgesia neuraxial existe risco de hematoma epidural/raquidiano com défice neurológico, o que exige planeamento do procedimento e vigilância neurológica (FDA, 2025; Eliquis, INN-apixaban, 2025). Em material regulatório e fichas técnicas nacionais, são ainda reportados aumentos de transaminases e, em alguns contextos, menorragia como reação pouco frequente (Medsafe, 2025; TGA, 2015).

O apixabano está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer dos seus excipientes. É igualmente contraindicado em casos de hemorragia ativa clinicamente significativa, dado o risco acrescido de agravamento do quadro. Outra contraindicação relevante é a doença hepática associada a coagulopatia e risco de sangramento clinicamente relevante, uma vez que a função hepática comprometida pode potenciar tanto a exposição ao fármaco como a instabilidade da coagulação (Miceli, G. et al., 2025; Eliquis, INN-apixaban, 2025).

Nos indivíduos com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 15 mL/min) ou em hemodiálise, o uso do apixabano não é recomendado pela ausência de dados clínicos suficientes e pelo risco de acumulação do fármaco (Mandt, S. R. et al., 2024; Medscape, 2025). O medicamento é também contraindicado em doentes a realizar terapêutica concomitante com outros anticoagulantes, salvo em circunstâncias específicas de transição de terapêutica ou quando utilizados em linha com orientações clínicas bem definidas. Deve ainda ser evitada a administração em contextos de procedimentos neuraxiais (ex.: anestesia espinhal ou peridural) sem a devida suspensão prévia, devido ao risco de hematoma espinhal com possível paralisia irreversível (Eliquis, INN-apixaban, 2025).

3. Cirurgia oral e terapia anticoagulante

A cirurgia oral é uma das áreas nucleares da medicina dentária e abrange um vasto conjunto de procedimentos que vão desde extrações dentárias simples até intervenções mais complexas, como cirurgias dos maxilares, remoção de quistos, apicectomias e colocação de implantes dentários (Hupp et al., 2018). Apesar de muitos destes atos cirúrgicos serem considerados de pequena a média complexidade, todos envolvem a manipulação de tecidos vascularizados e, conseqüentemente, risco de hemorragia intra e pós-operatória (Alfayez, 2025).

O controlo adequado da hemorragia constitui, assim, uma das maiores preocupações do dentista/cirurgião oral, especialmente em pacientes que apresentam comorbilidades sistémicas ou que se encontram sob terapêutica anticoagulante. Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento da prevalência de doentes medicados com anticoagulantes orais, em particular devido à utilização crescente dos anticoagulantes orais diretos (DOAC), como o apixabano, o rivaroxabano, o edoxabano e o dabigatran (Darwish et al., 2023). Como mencionado anteriormente, estes fármacos são amplamente prescritos para prevenção de eventos tromboembólicos associados a fibrilhação auricular, trombose venosa profunda e

embolia pulmonar, condições cuja incidência tende a aumentar com o envelhecimento populacional (Mahé et al., 2025).

O principal desafio clínico reside no equilíbrio entre dois riscos: a manutenção da terapêutica anticoagulante, que pode aumentar a probabilidade de hemorragia durante e após a cirurgia, e a sua suspensão, que pode expor o paciente a eventos tromboembólicos potencialmente fatais (Curto et al., 2015). Uma revisão sistemática recente realizada com 11 estudos (incluído (6 coortes retrospectivos, 1 estudo clínico retrospectivo, 4 caso-controle) e uma amostra total de 1000 doentes anticoagulados com DOAC concluiu que nenhum estudo relatou necessidade de internamento por hemorragia e casos moderados foram geridos com reavaliação sugerindo assim que a continuidade da anticoagulação aliada ao uso de medidas hemostáticas locais em procedimentos orais menores é geralmente segura, não justificando a interrupção da terapêutica (Darwish et al., 2023). No entanto, em cirurgias mais extensas ou em doentes de alto risco, a decisão deve ser cuidadosamente individualizada, muitas vezes em articulação entre o dentista/cirurgião oral, o médico assistente e o hematologista (Andrade et al., 2019).

Assim, compreender os princípios da cirurgia oral no contexto da anticoagulação tornou-se fundamental para a prática clínica moderna. A integração de protocolos baseados em evidência é essencial para garantir a segurança do paciente e a eficácia do tratamento, reduzindo tanto as complicações hemorrágicas como o risco de fenómenos tromboembólicos (Hupp et al., 2018).

3.1 Avaliação do risco hemorrágico

A avaliação do risco hemorrágico constitui uma etapa essencial no planeamento de qualquer procedimento de cirurgia oral, sobretudo em pacientes sob terapêutica anticoagulante. O objetivo central é equilibrar o risco de complicações hemorrágicas peri e pós-operatórias com o risco tromboembólico associado a eventuais modificações da medicação. Para tal, é

necessário integrar fatores relacionados com o paciente, a terapêutica e o tipo de procedimento cirúrgico (Andrade et al., 2019).

Entre os fatores individuais, destacam-se a idade avançada, a presença de comorbidades como hipertensão arterial, insuficiência renal ou hepática, e o historial prévio de hemorragias (Dou et al., 2025). Em paralelo, a avaliação deve considerar a medicação em uso, nomeadamente se o paciente está sob anticoagulantes antagonistas da vitamina K ou DOAC, assim como a associação com antiagregantes plaquetários ou anti-inflamatórios não esteroides, que aumentam substancialmente o risco de sangramento (Miceli et al., 2025).

Outro elemento essencial é a natureza e extensão do procedimento cirúrgico. Estes podem ser divididos quanto ao seu risco hemorrágico (Tabela 5). Importa referir que esta classificação tem apenas um carácter orientador relativamente aos diferentes graus de risco hemorrágico, sendo fundamental que o médico dentista avalie cada caso de forma individualizada (SDCEP, 2022).

Tabela 5- Classificação dos tratamentos dentários quanto ao risco de hemorragia (Adaptado SDCEP, 2022)

PROCEDIMENTOS DENTÁRIOS POUCO SUSCETIVEIS DE PROVOCAR HEMORRAGIA	PROCEDIMENTOS DENTÁRIOS SUSCETIVEIS DE PROVOCAR HEMORRAGIA	
	BAIXO RISCO NO PÓS OPERATÓRIO	ALTO RISCO NO PÓS OPERATÓRIO
Anestesia local (infiltrativa, intraligamentar, bloqueio do nervo mentoniano);	Exodontia simple (1 até 3 dentes, com tamanho da ferida reduzido);	Exodontia complexas, exodontias adjacentes, mais de 3 exodontias numa consulta;
Anestesia local (bloqueio do nervo dentário inferior ou outro tronco nervoso);	Incisão e drenagem de abscesso;	Biopsia;
Exame periodontal básico;	Exame periodontal completo (periodontograma);	Recontorno gengival;
Remoção de placa supragengival, cálculos, manchas;	Alisamento radicular;	Elevação de retalhos incluindo:
Restaurações diretas e indiretas (com margem supragengival);	Restauração direta ou indireta com margens subgengival.	- Extrações cirúrgicas seletivas;
Endodontia convencional;		- Cirurgia periodontal;
Impressões e outros procedimentos protéticos;		- Cirurgia pré protética;
Montagem e ajuste de aparelhos ortodônticos.		- Cirurgia periradicular;
		- Alongamento coronário;
		- Cirurgia de colocação de implantes.

Várias ferramentas têm sido propostas para estratificação do risco hemorrágico. Entre elas, destaca-se a classificação baseada na complexidade do procedimento e a avaliação laboratorial do estado de coagulação, que, embora limitada no caso dos DOAC, pode fornecer dados complementares na decisão clínica (Mahé et al., 2025). O recurso a protocolos clínicos

que integram profilaxia local com medidas hemostáticas como sutura, uso de agentes tópicos e compressão mecânica, também tem demonstrado eficácia na redução de complicações (Andrade et al., 2019).

Assim, a avaliação do risco hemorrágico em cirurgia oral não deve ser reduzida a um único parâmetro, mas antes a uma análise multifatorial que considere as características do doente, do fármaco e do procedimento. Uma abordagem baseada em evidência e adaptada ao perfil individual é fundamental para garantir a segurança clínica e reduzir a morbidade associada (Mahé et al., 2025).

3.2 Medidas pré-operatórias

Suspensão ou não da terapia anticoagulante

Durante décadas, a conduta habitual baseava-se na suspensão temporária dos anticoagulantes, sobretudo da varfarina, com o objetivo de reduzir complicações hemorrágicas durante e após os procedimentos (Curto et al., 2015). Contudo, essa prática revelou-se controversa, uma vez que a interrupção da anticoagulação expõe o paciente a um risco acrescido de eventos tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar (Andrade et al., 2019).

O aparecimento dos anticoagulantes orais diretos (DOAC), como o apixabano, rivaroxabano, dabigatrano e edoxabano, intensificou ainda mais o debate, devido às suas diferentes características, continuando o seu impacto sobre o risco hemorrágico em cirurgia oral a levantar dúvidas quanto à necessidade de interrupção ou ajuste da dose (Darwish et al., 2023).

Antagonistas da vitamina K

A evidência atual indica que a realização de procedimentos de cirurgia oral de baixo a moderado risco hemorrágico podem ser feitos de forma segura sem suspender os AVKs, desde que o International Normalized Ratio (INR) esteja localizado no intervalo terapêutico nas últimas 24 a 72 horas antes do procedimento (Tabela 2) (Pesse et al. 2018; SDCEP, 2021; ADA, 2022).

Diretrizes internacionais, incluindo as do *Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme* (SDCEP), defendem que os procedimentos dentários de rotina, como extrações simples, pequenas biópsias ou alisamentos radiculares, devem ser realizados sem interrupção da varfarina, privilegiando-se o uso de medidas hemostáticas locais (SDCEP, 2022). Para cirurgias de maior risco hemorrágico, como múltiplas extrações ou cirurgias periodontais extensas, recomenda-se uma avaliação individualizada, mas, ainda assim, a tendência é evitar a suspensão completa dos AVKs, a menos que existam fatores de risco hemorrágico adicionais (Dou et al., 2025; Mahé et al., 2025), aí pode ser necessária a suspensão temporária durante 3 dias, a alteração da posologia ou em caso de risco de vida por tromboembolismo e não seja possível a suspensão da terapêutica, deve proceder-se à realização da ponte terapêutica com heparinas de baixo peso molecular em consonância com um INR dentro do intervalo terapêutico (Miceli et al., 2025; Varfine® RCM, 2023).

Assim, a evidência científica atual sustenta que a suspensão sistemática dos antagonistas da vitamina K antes de cirurgias orais não é recomendada. A decisão deve basear-se na avaliação multifatorial do risco hemorrágico e tromboembólico, privilegiando a manutenção da terapêutica e o controlo local da hemorragia, de modo a garantir a segurança do paciente (Pesse et al. 2018; SDCEP, 2021; ADA, 2022; Varfine® RCM, 2023).

Novos anticoagulantes orais

A decisão de interromper, ajustar ou manter a terapêutica com DOAC (apixabano, rivaroxabano, dabigatran, edoxabano) em cirurgia oral exige uma análise multifatorial que equilibre o risco hemorrágico do procedimento e do doente com o risco tromboembólico de suspender a anticoagulação (fibrilhação auricular, TEV, próteses valvulares específicas, etc.). Em geral, procedimentos de baixo a moderado risco hemorrágico podem ser realizados sem suspensão dos DOAC, desde que se apliquem medidas hemostáticas locais eficazes e, quando possível, se ajuste o timing da dose (por exemplo, agendar a cirurgia no nadir farmacocinético e/ou adiar uma dose) (Darwish et al., 2023; SDCEP, 2022).

A evidência sintetizada em revisão sistemática por Darwish et al referida anteriormente (11 estudos; n=1.000; idade média 57,4 anos), indica que, em procedimentos orais de baixo risco com hemóstase local padronizada, manter os DOAC não se traduz num aumento clinicamente relevante de complicações: em extrações de rotina, registaram-se 11/98 episódios hemorrágicos até 7 dias (aproximadamente 11,2%, maioritariamente nas primeiras 24 h); em 100 extrações com DOAC mantido observaram-se 1/100 hemorragias imediatas (1,0%) e 3/100 tardias (3,0%); em caso-controlo de extrações, os eventos foram 5/26 vs 5/26 (DOAC vs controlo; ≈19,2% em ambos); em implantes com dabigatran, 2/29 vs 2/42 (≈6,9% vs 4,8%); noutro estudo (procedimentos minor mistos) houve 0/17 hemorragias; e, num estudo com extrações/implantes sob rivaroxabano, 6/52 vs 2/252 (aproximadamente 11,5% vs 0,8%). No conjunto, os episódios reportados foram sobretudo ligeiros e controláveis localmente com compressão/suturas/agentes tópicos, sustentando que a continuidade dos DOAC em atos de baixo risco, com protocolo hemostático, não aumenta complicações clinicamente relevantes (Darwish et al., 2023).

Diretrizes clínicas recomendam: não interromper DOAC em procedimentos de baixo risco; considerar ajuste do horário da toma (proceder no período de menor efeito anticoagulante, por ex., ≥24 h após a última dose, consoante a função renal e o fármaco); limitar a extensão do ato cirúrgico na primeira sessão e reavaliar a hemostase antes de alargar o tratamento; e

evitar “ponte” com heparina, que aumenta o risco hemorrágico sem benefício claro em procedimentos dentários (Steffel et al., 2018).

Para procedimentos de maior risco hemorrágico (múltiplas extrações, cirurgia periodontal extensa, cirurgia de implantes múltiplos ou elevação do seio), alguns dados observacionais e uma coorte recente sugerem que uma interrupção curta e protocolada pode reduzir eventos hemorrágicos sem aumento evidente de trombose, sobretudo quando integrada com avaliação individual (idade, comorbilidades, função renal e hepática) e coordenação com o médico assistente (Mahé et al., 2025; Dou et al., 2025).

Utilização de antídotos

A disponibilidade de antídotos específicos para anticoagulantes mudou o paradigma da gestão de hemorragia e de procedimentos urgentes, mas a sua utilização profilática antes de cirurgia oral eletiva é, em geral, desaconselhada. As orientações dentárias e cardiovasculares convergem no princípio de que, na maioria dos procedimentos dento-alveolares de baixo a moderado risco hemorrágico, a estratégia preferencial é manter a anticoagulação (ou otimizar o *timing* da dose nos DOAC) e privilegiar medidas hemostáticas locais, reservando antídotos para hemorragia major ou cirurgia urgente de alto risco quando a reversão imediata é indispensável (SDCEP, 2022; Tomaselli et al., 2020).

A abordagem deve ser individualizada e baseada em evidência, integrando o tipo de anticoagulante, o risco do procedimento e as comorbilidades do doente, com prioridade para hemostasia local e gestão periprocedimental estruturada (Tomaselli et al., 2020).

Antagonistas da vitamina K

O antídoto específico dos AVK (ex.: varfarina, acenocumarol) é a vitamina K (fitomenadiona), que repõe o cofactor necessário à γ -carboxilação dos fatores II, VII, IX e X; contudo, a sua ação é lenta (a reversão completa pode demorar > 24 h, mesmo por via IV), pelo que, em hemorragia major ou necessidade de reversão urgente, recomenda-se associar concentrado de complexo protrombínico de 4 fatores (4F-PCC) para normalização rápida da hemostase, complementando com vitamina K para manutenção do efeito. O plasma fresco congelado é opção quando o 4F-PCC não está disponível, embora menos eficiente e mais volumoso; fora de cenários com risco de vida, a reversão agressiva deve ser evitada (suspensão temporária e medidas locais) (Christensen et al., 2025; Tomaselli et al., 2020; Witt et al., 2018).

Novos anticoagulantes orais

Em termos de agentes disponíveis, o idarucizumab é um fragmento de anticorpo monoclonal que neutraliza rapidamente o dabigatran, com reversão quase completa em minutos nos estudos RE-VERSE AD (Pollack et al., 2017). O andexanet alfa, um fator Xa recombinante modificado, é aprovado para reversão de apixabano e rivaroxabano em hemorragia com risco de vida ou cirurgias urgentes, mostrando redução rápida da atividade anti-Xa (Connolly et al., 2019; Levy et al., 2024). Para o edoxabano não existe antídoto específico aprovado em muitos sistemas regulatórios, quando a reversão é necessário e o andexanet não é aplicável ou disponível, as recomendações sugerem o complexo protrombínico de 4 fatores (4F-PCC) como opção não específica, em associação às medidas de suporte (Witt et al., 2018; Tomaselli et al., 2020).

Guias práticos enfatizam que antídotos não devem ser usados de forma rotineira antes de procedimentos eletivos, pois a maioria das cirurgias orais pode ser realizada com segurança através de seleção do momento da intervenção, limitação do campo operatório, sutura

adequada e adjuvantes locais (por exemplo, ácido tranexâmico), evitando os potenciais riscos trombóticos, os custos elevados e as barreiras de acesso associadas aos antídotos (SDCEP, 2022; Steffel et al., 2021). Em casos excepcionais (p. ex., cirurgia oral urgente em doente com anticoagulação ativa e alto risco hemorrágico) a decisão sobre reversão deve ser multidisciplinar, ponderando o perfil farmacocinético do fármaco, a função renal/hepática e o risco tromboembólico base (EHRA, 2021; Tomaselli et al., 2020).

3.3 Medidas intraoperatórias

Anestesia

Em doentes anticoagulados a escolha da anestesia local e técnicas de administração com menor risco de hemorragia/hematoma devem ser privilegiadas. As orientações do SDCEP classificam a técnica infiltrativa, a intraligamentar e o bloqueio do nervo mentoniano como de baixo risco hemorrágico, enquanto o bloqueio do nervo alveolar inferior e outros bloqueios regionais são procedimentos mais propensos a causar hemorragia. Assim, sempre que clinicamente viável, recomenda-se preferir as técnicas infiltrativa/intraligamentar/mentoniano e reservar bloqueios profundos para necessidades específicas (SDCEP, 2022). Em doentes em terapêutica com varfarina e valores de INR dentro do intervalo terapêutico, estudos clínicos mostram que o bloqueio do nervo alveolar inferior pode ser realizado em segurança quando executado corretamente, com a utilização de agulha fina (27G), aspiração e técnica atraumática, não se observando hematomas clinicamente relevantes no espaço pterigomandibular (Bajkin & Todorovic, 2012). Em qualquer técnica, são boas práticas: aspiração e aspiração em múltiplos planos, injeção lenta, menor número de passagens da agulha e compressão local após a injeção para reduzir o risco de hematoma (*Merck Manual Professional Edition*, 2025; Ho et al., 2021). O uso de vasoconstritor (p. ex., adrenalina 1:100 000) pode auxiliar a hemostase local, desde que não exista contraindicação cardiovascular (ADA, 2022; Ho et al., 2021).

Precauções durante o tratamento

Durante o ato cirúrgico, a condução do tratamento deve ser deliberadamente conservadora: programar a intervenção preferencialmente ao início da semana e do dia para se necessário controlar sangramentos pós operatórios, limitar o campo operatório e a extensão do procedimento na primeira sessão, trabalhar de forma menos traumática possível com descolamento mínimo de tecidos e irrigação abundante, curetagem suave, alveoloplastia conservadora (SDCEP, 2022), sutura reabsorvível sintética (para minimização de manipulação pós operatória e menor acumulação de placa bacteriana) (Faris et al., 2022; Makrygiannis et al., 2025) e proceder de modo faseado quando antecipado maior envolvimento tecidual, reavaliando a hemostase antes de ampliar o tratamento (SDCEP, 2022).

Hemóstase local e agentes hemostáticos

A hemóstase local em cirurgia oral assenta num conjunto de medidas que visam estabilizar o coágulo e selar os tecidos moles: compressão mecânica imediata, suturas de aproximação e por primeira intenção quando possível e preenchimento do alvéolo com materiais absorvíveis. As orientações da *European Society of Cardiology* sustentam que, para a maioria dos procedimentos dento-alveolares, estas estratégias permitem tratar doentes sob anticoagulação sem suspensão sistemática da terapêutica; revisões recentes reforçam a utilidade de agentes locais como complemento às medidas convencionais (Regitz-Zagrosek et al., 2018; Nisi et al., 2022).

Entre os agentes hemostáticos intra-alveolares, a celulose oxidada, as esponjas de gelatina e o colagénio hemostático são os mais utilizados. Uma meta análise de 2023 concluiu que, em doentes sob antitrombóticos, acrescentar um agente local reduz eventos de hemorragia pós-extração face a hemóstase “convencional” (compressão/sutura), embora a superioridade entre produtos seja heterogénea e dependente do cenário, por exemplo, o ácido tranexâmico (tópico) reduz aproximadamente 73% as probabilidades de hemorragia pós-extração. Ensaio recentes sugerem ainda que o momento de aplicação importa: a colocação imediata

do colagénio após a extração encurtou o tempo de sangramento de 3:39 para 1:13 minutos (diferença 2:26; aproximadamente 67% mais rápido) e as intercorrências versus aplicação tardia (Mahardawi et al., 2023; Protin et al., 2023).

Como adjuvante farmacológico, o ácido tranexâmico (ATX) tópico, em bochecho final e/ou gaze embebida tem boa evidência. Em varfarinizados, um ECR clássico mostrou que bochechos de 4,8% durante 2 dias foram tão eficazes como durante 5 dias na prevenção de hemorragia pós-extração quando o INR estava no intervalo terapêutico. Em doentes sob DOAC, o ECR EXTRACT-NOAC (10% ATX) não reduziu sangramento precoce em geral, mas diminuiu hemorragias tardias e as associadas a extrações múltiplas, sem sinal de aumento trombótico, o que apoia o uso seletivo do ATX tópico como reforço à hemóstase local (Carter & Goss, 2003; Ockerman et al., 2021).

Ensaio mostraram que o cianoacrilato é, pelo menos, não inferior à sutura em seda e pode conferir benefício hemostático imediato. Selantes de fibrina também demonstraram eficácia no controlo do sangramento em cirurgia oral menor. Em defeitos mais sangrantes, pensos de quitosano (ex.: HemCon[®]) aceleram a hemóstase e reduzem cuidados pós-operatórios. Em doentes sob inibidores do fator Xa, um ECR recente em boca dividida indicou que PRF autólogo e esponja de gelatina são ambos fiáveis para garantir hemóstase após extração unitária, apoiando a escolha baseada na disponibilidade e no perfil do doente (Oladega et al., 2019; Gogulanathan et al., 2015; Malmquist et al., 2008; Kyyak et al., 2023).

A estratégia preferencial é combinar compressão, sutura, agente local absorvível e considerar ATX tópico nos casos de maior risco (feridas extensas, múltiplas extrações). A seleção entre colagénio/gelatina/celulose, cianoacrilato, fibrina, quitosano ou PRF deve atender ao tamanho do defeito, à extensão do retalho, à medicação do doente e à experiência da equipa, assegurando sempre hemóstase completa antes da alta (SDCEP, 2022).

3.4 Indicações pós-operatórias

Após a cirurgia oral, a prioridade é estabilizar o coágulo e prevenir re-sangramentos até à cicatrização inicial. As orientações indicam dar alta apenas após hemóstase completa, fornecer instruções escritas e um contacto de urgência, e especificar quando retomar a medicação (se tiver sido omitida/adiada), regra geral depois de confirmada a hemóstase local (SDCEP, 2022).

Segundo a CDA as precauções que devem ser comunicadas ao paciente depois de uma cirurgia são (Canadian Dental Association, 2025):

- Aplicar pressão contínua com uma compressa estéril sobre o local operado durante 30 minutos. Se o sangramento não cessar, substituir por uma nova compressa e manter a compressão.
- Repouso nas primeiras 2 a 3 horas;
- Cumprir rigorosamente a medicação prescrita;
- Aplicar gelo na zona operada em ciclos de 5 a 10 minutos, com pausas entre aplicações, durante as primeiras 24 horas;
- Dormir com a cabeceira elevada (cerca de 45°), evitando fazer pressão sobre a área operada;
- Perante hemorragia abundante, contactar o médico dentista;
- Evitar bochechar e cuspir nas primeiras 24 horas;
- Escovar os dentes e a língua com cuidado, sem tocar a zona intervencionada nas primeiras 24 horas;
- Evitar comida quente e alimentos duros e mastigar do lado oposto nas primeiras 48 horas;
- Abster-se de esforços físicos e evitar baixar a cabeça;
- Se forem aplicadas suturas não reabsorvíveis, regressar num prazo de oito dias para as retirar;
- Não fumar nas primeiras 24 horas.

Considera-se clinicamente relevante a hemorragia pós-operatória que se prolonga por 12 horas após o procedimento. Nessa situação, o doente deve exercer compressão contínua sobre a zona operada, durante 20 minutos, com gaze embebida num antifibrinolítico. Se, após esse período, o sangramento não cessar, deve contactar o médico dentista ou dirigir-se ao serviço de urgência para avaliação e controlo, recorrendo a medidas hemostáticas (e, se indicado, à atenuação/reversão do efeito anticoagulante) (Canadian Dental Association, 2025).

A analgesia deve ser compatível com o estado de anticoagulação. Nos doentes anticoagulados, os guias SDCEP privilegiam paracetamol como primeira linha e desaconselham AINE (p. ex., ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, aspirina) devido ao potencial aumento do risco hemorrágico e a interações, a decisão sobre AINE deve ser individualizada e coordenada com o médico assistente (ADA, 2024; SDCEP, 2022). Caso seja necessário prescrever corticóides, estes deverão ser usados apenas em curta duração. Já os opioides são uma opção segura nas doses recomendadas em associação com o paracetamol (Belmehdi et al., 2017; Kaplovitch & Dounayskaia, 2019).

Em caso de infeção, pode ser usada amoxicilina, mas com uma monitorização regular, no entanto, a claritomicina, eritromicina, o cetoconazole, o itraconazol e o metronidazol devem ser evitados por terem ação nas enzimas que intervêm na farmacocinética dos anticoagulantes (António et al., 2008; Firriolo & Hupp, 2012).

III- Conclusão

A gestão de doentes anticoagulados submetidos a cirurgia oral assenta num princípio fundamental: equilibrar o risco hemorrágico do procedimento com o risco tromboembólico do doente, evitando suspensões desnecessárias e garantindo segurança clínica. A revisão realizada demonstra que este equilíbrio é alcançável quando a decisão é individualizada, alicerçada na estratificação de risco e suportada por protocolos pré-, intra- e pós-operatórios bem definidos.

Em primeiro lugar, a heterogeneidade farmacológica, antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais diretos e heparinas de baixo peso molecular implica perfis de ação e de interação distintos. Nos AVK, a verificação do INR no período recomendado e a atuação dentro de janelas terapêuticas adequadas permitem realizar a maioria dos procedimentos de risco baixo a moderado sem suspensão. Nos DOAC, a evidência favorece a continuidade em atos de baixo risco e o ajuste do timing (intervir no período de menor efeito) quando o risco do procedimento aumenta, evitando de forma rotineira esquemas de “ponte” com heparina. Em qualquer cenário, o diálogo com o médico assistente e a reconciliação terapêutica são cruciais quando existem comorbilidades relevantes, polimedicação (p. ex., antiagregantes) ou função renal/hepática comprometida.

Em segundo lugar, a estratificação dual do risco do doente e do procedimento deve orientar a conduta. Classificar o ato (baixo, moderado, alto risco hemorrágico), ponderar idade, função renal, antecedentes hemorrágicos, indicação e intensidade da anticoagulação e interações medicamentosas permite personalizar a decisão: manter, ajustar o momento da toma, dividir o tratamento em sessões ou, mais raramente, considerar modificações do regime.

Operacionalmente, a segurança decorre da excelência da técnica e da hemostase local. No pré-operatório, planear é essencial, realizando uma anamnese dirigida, consentimento informado específico para risco de hemorragia, preparação de materiais hemostáticos, e folhetos de instruções claros. No intra-operatório, privilegiar técnica atraumática,

encerramento primário quando possível e hemostase metódica com compressão, suturas e agentes tópicos; a utilização adjuvante de antifibrinolítico tópico pode reduzir sangramento imediato e tardio em doentes selecionados. No pós-operatório, instruções escritas e simples como o repouso inicial, cabeça elevada, frio intermitente, evitar bochechos/cuspir nas primeiras 24 h, higiene cuidadosa, dieta macia, evitar quentes, tabaco e esforço físico aliadas a vias de contacto e follow-up precoce diminuem reconsultas não programadas e aumentam a confiança do doente.

Reconhecem-se limitações na evidência como a prevalência de estudos observacionais, definições heterogêneas de hemorragia, amostras focadas sobretudo em extrações simples e escassez de dados em cirurgias mais complexas ou em subgrupos vulneráveis (idosos frágeis, insuficiência renal, dupla terapia antitrombótica). Assim, recomendam-se linhas futuras de investigação como ensaios comparativos entre estratégias de continuidade vs. ajuste por risco, padronização de desfechos hemorrágicos, avaliação do papel, concentração e duração ótimos de antifibrinolíticos tópicos, e estudos prospetivos que incorporem decisão partilhada e resultados reportados pelo doente.

Em síntese, os protocolos de gestão delineados permitem minimizar complicações hemorrágicas sem comprometer a proteção antitrombótica, promovendo uma prática mais segura, consistente e centrada no doente. A implementação sistemática destes protocolos com formação contínua e auditoria regular tem potencial para elevar a qualidade dos cuidados em cirurgia oral e fortalecer a capacitação dos futuros profissionais na abordagem do doente anticoagulado.

IV- Bibliografia

Adcock, D. M., Moore, G. W., Kershaw, G. W., Montalvao, S. A. L., & Gosselin, R. C. (2024). International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for the performance and interpretation of activated partial thromboplastin time and prothrombin time mixing tests. *International Journal of Laboratory Hematology*. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14344>

Afzal, S., Zaidi, S. T. R., Merchant, H. A., Babar, Z.-U.-D., & Hasan, S. S. (2021). Prescribing trends of oral anticoagulants in England over the last decade: a focus on new and old drugs and adverse events reporting. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02416-4>

Agno, W., Caramelli, B., Donadini, M. P., Girardi, L., & Riva, N. (2024). Changes in the landscape of anticoagulation: a focus on direct oral anticoagulants. *The Lancet Haematology*. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(24\)00281-3](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(24)00281-3)

Alfayez, E. (2025). Current Trends and Innovations in Oral and Maxillofacial Reconstruction. *Medical Science Monitor*, 31. <https://doi.org/10.12659/msm.947152>

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. *Journal of Health Sciences*, 16(3), 229–238. doi: 10.17921/24478938.2014v16n3p%25p

American Dental Association. (2022, setembro 28). *Oral anticoagulant and antiplatelet medications and dental procedures*. <https://www.ada.org/resources/ada-library/oral-health-topics/oral-anticoagulant-and-antiplatelet-medications-and-dental-procedures>

Andrade, N. K. d., Motta, R. H. L., Bergamaschi, C. d. C., Oliveira, L. B., Guimarães, C. C., Araújo, J. d. O., & Lopes, L. C. (2019). Bleeding Risk in Patients Using Oral Anticoagulants Undergoing Surgical Procedures in Dentistry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00866>

Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., & Palareti, G. (2008). Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest*, 133(6), 160S—198S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0670>

Anticoagulation Forum. (2024, 26 set.). Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Drug–Drug Interaction Guidance. https://acforum-excellence.org/Resource-Center/resource_files/-2024-09-26-062826.pdf

António, N., Castro, G., Ramos, D., Machado, A., Gonçalves, L., Macedo, T., & Providência, L. A. (2008). Controvérsias na anticoagulação oral: Continuar ou interromper os anticoagulantes orais durante a intervenção estomatológica? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 27(January), 531–544. <http://hdl.handle.net/10400.4/187>

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>

Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., Bonis, M. D., Hamm, C., Holm, P. J., Iung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Muñoz, D. R., Rosenhek, R., Sjögren, J., Mas, P. T., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., & Zamorano, J. L. (2018). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Kardiologia Polska*, 1–62. <https://doi.org/10.5603/kp.2018.0013>

BELMEHDI, A., CHBICHEB, S., & EL WADY, W. (2017). Les particularités de la prise en charge des patients sous antivitamines K : mise au point. *Actualités Odonto-Stomatologiques*, (284), 5. <https://doi.org/10.1051/aos/2017045>

Bevers, E. M., & Williamson, P. L. (2016). Getting to the Outer Leaflet: Physiology of Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane. *Physiological Reviews*, 96(2), 605–645. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2015>

Biswas, S., Bahar, Y., Bahar, A. R., Safiriyu, I., Mathai, S. V., Hajra, A., Gupta, R., & Aronow, W. S. (2022). Present Knowledge on Direct Oral Anticoagulant and Novel Oral Anti Coagulants and their specific antidotes: a comprehensive review article. *Current Problems in Cardiology*, 101483. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101483>

Bouchard, B. A., Chapin, J., Brummel-Ziedins, K. E., Durda, P., Key, N. S., & Tracy, P. B. (2015). Platelets and platelet-derived factor Va confer hemostatic competence in complete factor V deficiency. *Blood*, 125(23), 3647–3650. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-589580>

Brunton, L. L., & Knollmann, B. C. (2022). Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics (14th ed. pp. 825–864). McGraw Hill.

Byon, W., Garonzik, S., Boyd, R. A., & Frost, C. E. (2019). Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(10), 1265–1279. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00775-z>

Canadian Dental Association. (2025). *Care after minor oral surgery*. https://www.cda-adc.ca/en/oral_health/talk/procedures/oral_surgery/

Carter, G., & Goss, A. (2003). Tranexamic acid mouthwash — A prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32(5), 504–507. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(03\)90414-5](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(03)90414-5)

Cesarman-Maus, G., & Hajjar, K. A. (2005). Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British Journal of Haematology*, 129(3), 307–321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x>

Christensen, H., Casolla, B., Frontera, J. A., Grundtvig, J., Nielsen, J. D., Petersson, J., & Steiner, T. (2025). Principles of reversal of anticoagulation in patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulants. *European Stroke Journal*, 10(1_suppl), 4–13. <https://doi.org/10.1177/23969873231222393>

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2023). H47—One-Stage Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test. Wayne, PA: CLSI.

Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Lawrence, J. H., Yue, P., Bronson, M. D., Lu, G., Conley, P. B., Verhamme, P., Schmidt, J., Middeldorp, S., Cohen, A. T., Beyer-Westendorf, J., Albaladejo, P., Lopez-Sendon, J., Demchuk, A. M., Pallin, D. J., ... Milling, T. J. (2019). Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 380(14), 1326–1335. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814051>

Coyle, M., Lynch, A., Higgins, M., Costello, M., Judge, C., O'Donnell, M., & Reddin, C. (2024). Risk of Intracranial Hemorrhage Associated With Direct Oral Anticoagulation vs Antiplatelet Therapy. *JAMA Network Open*, 7(12), Artigo e2449017. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.49017>

Cuker, A., Arepally, G. M., Chong, B. H., Cines, D. B., Greinacher, A., Gruel, Y., Linkins, L. A., Rodner, S. B., Selleng, S., Warkentin, T. E., Wex, A., Mustafa, R. A., Morgan, R. L., & Santesso, N. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances*, 2(22), 3360–3392. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>

Curtis, J., Henderson, D. P., Zarghami, M., Rashedi, S., & Bikdeli, B. (2024). Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Dental Procedures. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.09.022>

Curto, A. (2015). The New Oral Anticoagulants in Oral and Maxillofacial Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(6), 1023. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.01.038>

Dahlbäck, B. (2005). Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(7), 1311–1320. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000168421.13467.82>

Darwish, G. (2023). The Effect of Direct Oral Anticoagulant Therapy (DOACs) on oral surgical procedures: a systematic review. *BMC Oral Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03427-8>

De Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L., Andreotti, F., Arnesen, H., Bachmann, F., ... Weitz, J. I. (2013). General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I): Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 109(4), 569–579. <http://doi.org/10.1160/TH12-10-0772>

Devreese, K. M. J., Bertolaccini, M. L., Branch, D. W., de Laat, B., Erkan, D., Favaloro, E. J., Pengo, V., Ortel, T. L., Wahl, D., & Cohen, H. (2025). An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 23(2), 731–744. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.10.022>

Dou, K., Shi, Y., Yang, B., & Zhao, Z. (2025). Risk of bleeding with dentoalveolar surgery in patients taking direct oral anticoagulants or vitamin K antagonists: A systematic review

and meta-analysis. *Japanese Dental Science Review*, 61, 188–199. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2025.08.002>

Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Spencer, F. A., Mayr, M., Jaffer, A. K., Eckman, M. H., Dunn, A. S., & Kunz, R. (2012a). Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest*, 141(2), Artigo e326S-e350S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2298>

Eliquis, INN-apixaban. (2025). European Medicines Agency (EMA). Disponível em https://www.ema.europa.eu/pt/documents/overview/eliquis-epar-summary_public_pt.pdf

Faris, A., Khalid, L., Hashim, M., Yaghi, S., Magde, T., Boursly, W., Hamdoon, Z., Uthman, A. T., Marei, H., & Al-Rawi, N. (2022). Characteristics of Suture Materials Used in Oral Surgery: Systematic Review. *International Dental Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.02.005>

Ferreira, C. N., Sousa, M. d. O., Dusse, L. M. S., & Carvalho, M. d. G. (2010). O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(5), 416–421. <https://doi.org/10.1590/s1516-84842010000500016>

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

Franco R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 30º de dezembro de 2001; 34(3/4):229-37. Disponível em: <https://revistas.usp.br/rmrp/article/view/3998>

Fraser, S. R., Booth, N. A., & Mutch, N. J. (2011). The antifibrinolytic function of factor XIII is exclusively expressed through α 2-antiplasmin cross-linking. *Blood*, *117*(23), 6371–6374. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333203>

Fritsma, M. G., & Fritsma, G. A. (2012). Normal hemostasis and coagulation. In *Hematology clinical principles and applications* (4th ed., pp. 626–645). St. Louis: Elsevier Saunders.

Galletti, G., Alfonsi, F., Raffaele, A., Valente, N. A., Chatelain, S., Kolerman, R., Cinquini, C., Romeggio, S., Iezzi, G., & Barone, A. (2020). Implant Placement in Patients under Treatment with Rivaroxaban: A Retrospective Clinical Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(12), 4607. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124607>

Gelosa, P., Castiglioni, L., Tenconi, M., Baldessin, L., Racagni, G., Corsini, A., & Bellosta, S. (2018). Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacological Research*, *135*, 60–79. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.016>

Gendron, N., & Talasaz, A. H. (2024). DOACs: A perfect fit for patients with bariatric surgery? *Thrombosis Research*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.02.008>

Gogulanathan, M., Elavenil, P., Gnanam, A., & Krishnakumar Raja, V. B. (2015). Evaluation of fibrin sealant as a wound closure agent in mandibular third molar surgery—a prospective, randomized controlled clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *44*(7), 871–875. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.02.001>

Gosselin, R. C., Adcock, D. M., & Douxfils, J. (2019). An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *International Journal of Laboratory Hematology*, *41*(S1), 33–39. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12992>

Griffin, J. H., Zlokovic, B. V., & Mosnier, L. O. (2012). Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways. *International Journal of Hematology*, 95(4), 333–345. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1059-0>

Gulikers, J. L., Otten, L.-S., Hendriks, L. E. L., Winckers, K., Henskens, Y., Leentjens, J., van den Heuvel, M. M., ter Heine, R., Croes, S., Piet, B., & van Geel, R. M. J. M. (2024). Proactive monitoring of drug–drug interactions between direct oral anticoagulants and small-molecule inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02744-1>

Guyton, A. C & Hall, J. E (2017) *Hemostasis and Blood Coagulation*. In Guyton A.C & Hall, J. E (Eds.) *Textbook of Medical Physiology* (13th ed., pp. 451-461). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.

Hedhli, N., Falcone, D. J., Huang, B., Cesarman-Maus, G., Kraemer, R., Zhai, H., Tsirka, S. E., Santambrogio, L., & Hajjar, K. A. (2012). The Annexin A2/S100A10 System in Health and Disease: Emerging Paradigms. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/406273>

Hemelryck, S. V., Van Landuyt, E., Ariyawansa, J., Palmer, M., Kothe, M. J. C., & Pollefliet, C. (2024). Pharmacokinetic interaction between single and multiple doses of darunavir, in combination with cobicistat or ritonavir, and single-dose dabigatran etexilate in healthy adults. *AAPS Open*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s41120-024-00097-w>

Hindley, B., Lip, G. Y. H., McCloskey, A. P., & Penson, P. E. (2023). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2287472>

Hirsh, J., Raschke, R., Warkentin, T. E., Dalen, J. E., Deykin, D., & Poller, L. (2001). Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring,

efficacy, and safety. *Chest*, 119(1 Suppl), 64S–94S.
https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64S

Hirsh, J., Warkentin, T. E., Shaughnessy, S. G., Anand, S. S., Halperin, J. L., Raschke, R., Granger, C., Ohman, E. M., & Dalen, J. E. (2001). Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest*, 119(1), 64S—94S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64s

Ho, J.-P. T. F., van Riet, T. C. T., Afrian, Y., Sem, K. T. H. C. J., Spijker, R., de Lange, J., & Lindeboom, J. A. (2021). Adverse effects following dental local anesthesia: a literature review. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 21(6), 507. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.6.507>

Hoffbrandm, A. V., & Moss, P. A. H. (2011). Platelets, blood coagulation and haemostasis. In *Essential Haematology* (6th ed., pp. 314–329). Wiley-Blackwell.

Holbrook, A. M. (2005). Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Archives of Internal Medicine*, 165(10), 1095. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1095>

Powers, D. B. (2025, May 5). *How To Do an Inferior Alveolar Nerve Block*. Merck Manual Professional Edition; Merck Manuals. https://www.merckmanuals.com/professional/dental-disorders/how-to-do-dental-procedures/how-to-do-an-inferior-alveolar-nerve-block?utm_source=

Hupp, J. R., Tucker, M. R., & Ellis, E. (2018). *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Hügl, B., Horlitz, M., Fischer, K., & Kreutz, R. (2023). Clinical significance of the rivaroxaban–dronedarone interaction: insights from physiologically based pharmacokinetic modelling. *European Heart Journal Open*. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead004>

Inchingolo, F., Inchingolo, A. M., Piras, F., Ferrante, L., Mancini, A., Palermo, A., Inchingolo, A. D., & Dipalma, G. (2024). Management of Patients Receiving Anticoagulation Therapy in Dental Practice: A Systematic Review. *Healthcare*, 12(15), 1537. <https://doi.org/10.3390/healthcare12151537>

Jakowenko, N., Nguyen, S., Ruegger, M., Dinh, A., Salazar, E., & Donahue, K. R. (2020). Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. *Thrombosis Research*, 196, 276–282. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.002>

Janssen Medical Information. (2025). Effect of food on XARELTO®. <https://www.jnjmedicalconnect.com/products/xarelto/medical-content/effect-of-food-on-xarelto>

January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., ... & Yancy, C. W. (2023). 2023 ACC/AHA guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 147(5), e93–e201. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001125>

Javed, A., Ajmal, M., & Wolfson, A. (2021). Dabigatran in cardiovascular disease management: A comprehensive review. *World Journal of Cardiology*, 13(12), 710–719. <https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i12.710>

Kaplovitch, E., & Dounaevskaia, V. (2019). Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 150(7), 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.02.011>

Kyyak, S., Jari, A., Heimes, D., Heider, J., & Kämmerer, P. W. (2023). Platelet-rich fibrin ensures hemostasis after single-tooth removal under factor Xa inhibitors — a clinical prospective randomized split-mouth study. *Clinical Oral Investigations*. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05317-3>

Lagrange, J., Lecompte, T., Knopp, T., Lacolley, P., & Regnault, V. (2022). Alpha-2-macroglobulin in hemostasis and thrombosis: An underestimated old double-edged sword. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 20(4), 806–815. <https://doi.org/10.1111/jth.15647>

Leth, J. M., & Ploug, M. (2021). Targeting the Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) in Human Diseases With a View to Non-invasive Imaging and Therapeutic Intervention. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.732015>

Levy, J. H., Shaw, J. R., Castellucci, L. A., Connors, J. M., Douketis, J., Lindhoff-Last, E., Rocca, B., Samama, C. M., Siegal, D., & Weitz, J. I. (2024). Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the SSC of the ISTH: R1. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.07.009>

Li, S., Liu, S., Liu, X. R., Zhang, M. M., & Li, W. (2020). Competitive tight-binding inhibition of VKORC1 underlies warfarin dosage variation and antidotal efficacy. *Blood Advances*, 4(10), 2202–2212. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001750>

Lindahl, T. L., Kumar, A. P., Hallström, T., Al-Hashimi, A., du Reitz, A., Arlaman, E., Uvdal, K., & Macwan, A. S. (2024). Dabigatran attenuates the binding of thrombin to platelets - a novel mechanism of action. *Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1055/a-2483-0107>

Liu, S., Shen, G., & Li, W. (2022). Structural and cellular basis of vitamin K antagonism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.15800>

Longstaff, C., & Kolev, K. (2015). Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(Suppl 1), S98–S105. <https://doi.org/10.1111/jth.12935>

Lupi, S. M., & Rodriguez y Baena, A. (2020). Patients Taking Direct Oral Anticoagulants (DOAC) Undergoing Oral Surgery: A Review of the Literature and a Proposal of a Peri-Operative Management Protocol. *Healthcare*, 8(3), 281. <https://doi.org/10.3390/healthcare8030281>

Ma, F., Xu, W., Chen, J., & Zhang, J. (2023). Non-major bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03520-5>

Mahardawi, B., Jiaranuchart, S., Arunjaroen suk, S., Tompkins, K. A., Somboonsavatdee, A., & Pimkhaokham, A. (2023). The effect of different hemostatic agents following dental extraction in patients under oral antithrombotic therapy: a network meta-analysis. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39023-7>

Mahé, I., Carrier, M., Mayeur, D., Chidiac, J., Vicaut, E., Falvo, N., Sanchez, O., Grange, C., Monreal, M., López-Núñez, J. J., Otero-Candelera, R., Le Gal, G., Yeo, E., Righini, M., Robert-Ebadi, H., Huisman, M. V., Klok, F. A., Westerweel, P., Agnelli, G., ... Laporte, S. (2025). Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2416112>

Makrygiannis, I. H., Nikolaidis, A. K., Tilaveridis, I., Kouvelas, A. D., Lykakis, I. N., & Venetis, G. (2025). Coated sutures for use in oral surgery: a comprehensive review. *Clinical Oral Investigations*, 29(2). <https://doi.org/10.1007/s00784-025-06176-w>

Malmquist, J. P., Clemens, S. C., Oien, H. J., & Wilson, S. L. (2008). Hemostasis of Oral Surgery Wounds With the HemCon Dental Dressing. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(6), 1177–1183. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.12.023>

Mandt, S. R., Thadathil, N., Klem, C., Russ, C., McNamee, P. L., Stigge, K., & Cheng, D. (2024). Apixaban Use in Patients with Kidney Impairment: A Review of Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40256-024-00664-2>

Maroney, S. A., & Mast, A. E. (2015). New insights into the biology of tissue factor pathway inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13, S200—S207. <https://doi.org/10.1111/jth.12897>

Mast, A. E. (2016). Tissue factor pathway inhibitor: Multiple anticoagulant activities for a single protein. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(1), 9–14. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305996>

McCormick, N. J., Moore, U. J., & Meechan, J. G. (2014). Haemostasis part 1: the management of post-extraction haemorrhage. *Dental Update*, 41(4), 290–296. <https://doi.org/10.12968/denu.2014.41.4.290>

McCormick, N. J., Moore, U. J., Meechan, J. G., & Norouzi, M. (2014). Haemostasis part 2: medications that affect haemostasis. *Dental Update*, 41(5), 395–405. <https://doi.org/10.12968/denu.2014.41.5.395>

McPherson, R. A., & Pincus, M. R. (2011). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (22nd ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Medsafe (NZ). (2025). Eliquis® (apixaban) Data Sheet & Consumer Medicine Information. <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/e/eliquistab.pdf>

Meina Lv, Wu, T., Jiang, S., Chen, W., & Zhang, J. (2021). Risk of Intracranial Hemorrhage Caused by Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation (from a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials). *The American Journal of Cardiology*, 162, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.09.011>

Miceli, G., Ciaccio, A. M., & Tuttolomondo, A. (2025). Challenges and Opportunities of Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Therapy in Complex Clinical Scenarios: A Comprehensive Review and Practical Guide. *Journal of Clinical Medicine*, *14*(9), 2914. <https://doi.org/10.3390/jcm14092914>

Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitza, D., & Becka, M. (2013). Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics*, *53*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>

Nakano, Y., Adachi, S., Hirose, M., Adachi, T., Nishiyama, I., Yasuda, K., Yoshida, M., Kondo, T., & Murohara, T. (2024). Monitoring anti-factor Xa activity in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with factor Xa inhibitors. *Scientific Reports*, *14*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74481-7>

Nisi, M., Carli, E., Gennai, S., Gulia, F., & Izzetti, R. (2022). Hemostatic Agents for the Management of Bleeding Risk Associated with Oral Anticoagulant Therapy Following Tooth Extraction: A Systematic Review. *Applied Sciences*, *12*(21), 11017. <https://doi.org/10.3390/app122111017>

Niu, Q., Yang, G., Liu, P., & Jiang, Y. (2024). A review on increasing risk for gastrointestinal bleeding associated with dabigatran. *Signa Vitae*, *20*(2), 13–21. <https://doi.org/10.22514/sv.2024.014>

Ockerman, A., Miclotte, I., Vanhaverbeke, M., Vanassche, T., Belmans, A., Vanhove, J., Meyns, J., Nadjmi, N., Van Hemelen, G., Winderickx, P., Jacobs, R., Politis, C., & Verhamme, P. (2021). Tranexamic acid and bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants undergoing dental extraction: The EXTRACT-NOAC randomized clinical trial. *PLOS Medicine*, *18*(5) <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003601>

Oladega, A. A., James, O., & Adeyemo, W. L. (2019). Cyanoacrylate tissue adhesive or silk suture for closure of surgical wound following removal of an impacted mandibular third

molar: A randomized controlled study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(1), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.10.018>

Panteleev, M. A., Dashkevich, N. M., & Ataulakhanov, F. I. (2015). Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: roles of geometry, flow and diffusion. *Thrombosis Research*, 136(4), 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.025>

Panteleev, M. A., Saenko, E. L., Ananyeva, N. M., & Ataulakhanov, F. I. (2004). Kinetics of factor X activation by the membrane-bound complex of factor IXa and factor VIIIa. *Biochemical Journal*, 381(3), 779–794. <https://doi.org/10.1042/BJ20031748>

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 - UPF*, 23(2). <https://doi.org/10.5335/rfo.v23i2.8777>

Pirmohamed, M. (2006). Warfarin: Almost 60 years old and still causing problems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 62(5), 509–511. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02806.x>

Pollack, C. V., Reilly, P. A., van Ryn, J., Eikelboom, J. W., Glund, S., Bernstein, R. A., Dubiel, R., Huisman, M. V., Hylek, E. M., Kam, C.-W., Kamphuisen, P. W., Kreuzer, J., Levy, J. H., Royle, G., Sellke, F. W., Stangier, J., Steiner, T., Verhamme, P., Wang, B., ... Weitz, J. I. (2017). Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 431–441. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707278>

Pradaxa ®: Resumo das características do medicamento (RCM). (2023). INFARMED

Pradaxa, INN-dabigatran etexilate. Resumo das características do medicamento (RCM). INFARMED (2024). Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Protin, A., Cameli, C., Sérandour, A.-L., Hamon, J., Chauv, A.-G., Guillemin, M., & Thibaut, F. (2023). Application of a topical collagen agent after tooth extraction to control hemostasis should be immediate and not delayed: a comparative randomized trial. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, 29(3), 34. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2023033>

Protsy, M. B., Watkins, N. A., & Lane, D. A. (2022). The role of procoagulant phospholipids on the surface of blood cells in haemostasis and thrombosis. *Open Biology*, 12(5), 210318. <https://doi.org/10.1098/rsob.210318>

Rang, H., Ritter, J., Flower, R., & Henderson, G. (2016). Rang & Dale: Farmacologia (T. D. (Elsevier Editora, Ed.). Elsevier, 699-715.

Regitz-Zagrosek, V., Blomstrom Lundqvist, C., Borghi, C., Cifkova, R., Ferreira, R., Foidart, J. M., Gibbs, J. S. R., Gohlke-Baerwolf, C., Gorenek, B., Iung, B., Kirby, M., Maas, A. H. E. M., Morais, J., Nihoyannopoulos, P., Pieper, P. G., Presbitero, P., Roos-Hesselink, J. W., Schaufelberger, M., Seeland, U., ... Warnes, C. (2018). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 32(24), 3147–3197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr218>

Revel, T. De, & Doghmi, K. (2004). Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dentisterie*, 1(1), 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.emcden.2003.05.001>

Rezaie, A. R., & Giri, H. (2020). Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(12), 3142–3153. <https://doi.org/10.1111/jth.15052>

Rishavy, M. A., Hallgren, K. W., Wilson, L., Singh, S., Runge, K. W., & Berkner, K. L. (2018). Warfarin alters vitamin K metabolism: a surprising mechanism of VKORC1

uncoupling necessitates an additional reductase. *Blood*, 131(25), 2826–2835. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-804666>

Risman, R. A., Kirby, N. C., Bannish, B. E., Hudson, N. E., & Tutwiler, V. (2023). Fibrinolysis: An illustrated review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(2), 100081. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100081>

Rodrigues, E. S., Castilho-Fernandes, A., Covas, D. T., & Fontes, A. M. (2012). Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. *Revista da Universidade do Rio Verde*, 10(1), 218–233. <https://doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.218233>

Rountree, K. M., & Senecal, D. L. (2023). Partial Thromboplastin Time. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507772/>

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 383(9921), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

Rydberg, D. M., Linder, M., Malmström, R. E., & Andersen, M. (2020). Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(6), 867–876. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02856-6>

Sakata, Y., & Aoki, N. (1980). Cross-linking of alpha 2-plasmin inhibitor to fibrin by fibrin-stabilizing factor. *Journal of Clinical Investigation*, 65(2), 290–297. <https://doi.org/10.1172/jci109671>

Schiffer, S., Schwerts, S., & Heitmeier, S. (2023). The effect of rivaroxaban on biomarkers in blood and plasma: a review of preclinical and clinical evidence. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02776-z>

Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Management of dental patients taking anticoagulant or antiplatelet drugs. SDCEP; 2022 <https://www.sdcep.org.uk/media/ypnl2cpz/sdcep-management-of-dental-patients-taking-anticoagulants-or-antiplatelet-drugs-2nd-edition.pdf>

Siegel, D. M., Curnutte, J. T., Connolly, S. J., Lu, G., Conley, P. B., Wiens, B. L., Mathur, V. S., Castillo, J., Bronson, M. D., Leeds, J. M., Mar, F. A., Gold, A., & Crowther, M. A. (2015). Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *New England Journal of Medicine*, 373(25), 2413–2424. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510991>

Sillen, M., & Declerck, P. J. (2021). Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI): An Updated Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3670. <https://doi.org/10.3390/ijms22073670>

Stangier, J., & Clemens, A. (2009). Pharmacology, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 15(1_suppl), 9S16S. <https://doi.org/10.1177/1076029609343004>

Steffel, J., Collins, R., Antz, M., Cornu, P., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Vanassche, T., Potpara, T., Camm, A. J., Heidbüchel, H., Lip, G. Y. H., Deneke, T., Dagres, N., Boriani, G., ... Field, M. (2021). 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>

Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., Haeusler, K. G., Oldgren, J., Reinecke, H., Roldan-Schilling, V., Rowell, N., Sinnaeve, P., Collins, R., Camm, A. J., & Heidbuchel, H. (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, *39*(16), 1330–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>

Therapeutic Goods Administration (AU). (2024). Australian Product Information—Eliquis (apixaban). <https://apps.medicines.org.au/files/bqpeliqu.pdf>

Therapeutic Goods Administration (Australia). (2015). Australian Product Information — Eliquis (apixaban) (listagens por frequência, incluindo menorragia). <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-apixaban-151111-pi.pdf>

Tollefsen, D. M. (2007). Heparin cofactor II modulates the response to vascular injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *27*(3), 454–460. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000256471.22437.88>

Tomaselli, G. F., Mahaffey, K. W., Cuker, A., Dobesh, P. P., Doherty, J. U., Eikelboom, J. W., Florido, R., Gluckman, T. J., Hucker, W. J., Mehran, R., Messé, S. R., Perino, A. C., Rodriguez, F., Sarode, R., Siegal, D. M., & Wiggins, B. S. (2020). 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology*, *76*(5), 594–622. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053>

U.S. Food and Drug Administration. (2021). XARELTO (rivaroxaban) – Prescribing Information (protein binding/dialysis note). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022406s036%2C202439s036bl.pdf

U.S. Food and Drug Administration. (2025). PRADAXA® (dabigatran etexilate) label updates. FDA.

U.S. Food and Drug Administration. (2025). XARELTO (rivaroxaban) – Highlights of Prescribin Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/022406s044%2C215859s0051b1.pdf FDA Access Data

Varfine ®: Resumo das características do medicamento (RCM). (2023). INFARMED.

Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiological Reviews*, *93*(1), 327–58. <http://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011>

Weisel, J. W., & Litvinov, R. I. (2017). Fibrin formation, structure and properties. *In Subcellular Biochemistry* (Vol. 82, pp. 405–456). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13

Weitz, J. I., & Eikelboom, J. W. (2016). Urgent need to measure effects of direct oral anticoagulants. *Circulation*, *134*(3), 186–188. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022769>

Whitlock, R. P., Sun, J. C. J., Fremes, S. E., Rubens, F. D., & Teoh, K. H. (2012). Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*(2 Suppl), e576S–e600S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2305>

Witt, D. M., Nieuwlaat, R., Clark, N. P., Ansell, J., Holbrook, A., Skov, J., Shehab, N., Mock, J., Myers, T., Dentali, F., Crowther, M. A., Agarwal, A., Bhatt, M., Khatib, R., Riva, J. J., Zhang, Y., & Guyatt, G. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for

management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Advances*, 2(22), 3257–3291. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>

World Health Organization. (2013). Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists, Annex 6, TRS No 979 (WHO TRS N°979). <https://www.who.int/publications/m/item/annex-6-trs-no-979>

Xarelto, INN-rivaroxaban. (2025). European Medicines Agency (EMA). Disponível em https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pt.pdf

Yamamoto, T., Mizokami, Y., Yamashita, T., Akao, M., Atarashi, H., Ikeda, T., Koretsune, Y., Okumura, K., Shimizu, W., Suzuki, S., Tsutsui, H., Toyoda, K., Hirayama, A., Yasaka, M., Yamaguchi, T., Teramukai, S., Kimura, T., Morishima, Y., Takita, A., & Inoue, H. (2024b). Gastrointestinal bleeding in elderly patients with atrial fibrillation: prespecified All Nippon Atrial Fibrillation in the Elderly (ANAFIE) Registry subgroup analysis. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59932-5>

Yang, R., Zubair M., Moosavi L. (2024). Prothrombin Time. In StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

Yefet, E., Givol, N., & Pesis, M. (2025). Direct oral anticoagulant use in oral surgery: insights from a systematic review. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(1). <https://doi.org/10.1007/s10006-025-01348-0>

Yeh, C. H., Hogg, K., & Weitz, J. I. (2015). Overview of the New Oral Anticoagulants. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35(5), 1056–1065. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.303397>

Oh, S.-H., Cheon, S., Choi, S.-Y., Kim, Y. S., Choi, H.-G., & Chung, J.-E. (2025). Effectiveness and Safety of Dose-Specific DOACs in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cardiovascular Therapeutics*, 2025(1). <https://doi.org/10.1155/cdr/9923772>