

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **CIRURGIA ORAL EM PACIENTES HIPOCOAGULADOS, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Trabalho submetido por

**Jorge Apolinário Fenha Bastos**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2023**



# INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

**Bastos**

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

**Prof. António Mano Azul**

e coorientado por

**Prof. Doutor João Botelho**

**setembro de 2023**



*Aos dois pilares deste projeto, a minha mãe e a minha mulher, sem os quais esta loucura não  
tinha sido possível. Obrigado não chega.*



## **Agradecimentos**

Quero começar por agradecer ao meu orientador, Professor António Mano Azul pelo desafio que me lançou, pelo alargar de horizontes que constantemente me proporciona, por me ensinar com perguntas, e por me dar o exemplo de alguém que está sempre em evolução.

Ao Prof. Doutor João Botelho pela sua incansável disponibilidade e componente humana para comigo, por me ter aberto as portas ao mundo da investigação e me ter dado as ferramentas iniciais para progredir.

À Egas Moniz School of Health And Science por me proporcionar as fundações da minha vida profissional e por todas as experiências, que durante os meus anos como estudante nesta casa, serão, para sempre, indelevelmente parte de mim.

À minha mãe que com a sua humildade, altruísmo e capacidade de sacrifício será sempre o meu maior exemplo.

À Inês e aos meus filhos, Carolina, Guilherme e Vicente, por serem uma fonte inesgotável de apoio e o meu porto seguro.

Ao Pedro e à Minda pela vossa amizade e toda a ajuda durante este percurso.

Ao João, ao Rui, à Carolina, à Inês, à Mariana e à Verónica, por tudo o que passámos juntos e por fazerem deste meu regresso uma experiência melhor.



## Resumo

**Contexto:** O número de doentes a fazer terapêuticas anticoagulantes, quer seja sob a forma de antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais diretos, ou antiagregantes plaquetários, em monoterapia ou em terapia dupla, está a aumentar, em parte devido a um aumento da esperança de vida dos doentes, e também a um aumento das opções terapêuticas. Em cirurgia oral, esta população acrescenta alguns fatores que requerem uma consideração adicional.

**Objetivos:** Avaliar a evidência científica disponível até à data, através de uma revisão Umbrella, sobre, como proceder perante a necessidade de uma intervenção cirúrgica oral ou perioral num doente hipocoagulado.

**Materiais e Métodos:** Este estudo foi realizado em linha com a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). O protocolo de revisão foi aprovado previamente por todos os autores e registado online na plataforma Zenodo. Procedeu-se à definição e aplicação dos critérios de exclusão e inclusão aos estudos identificados. Realizámos uma pesquisa nas bases de dados PUBMED, Embase e Web of Science focando-nos na inclusão de revisões sistemáticas entre 1998 e 2023, sem qualquer limitação de linguagem.

**Resultados:** Identificaram-se 658 referências com potencial relevância, das quais foram eliminadas 38 duplicadas sobrando 620 elegíveis para leitura de título e abstract. Após leitura excluámos 587 artigos, resultando em 33 para análise de forma integral. Posteriormente aplicámos os critérios de inclusão e exclusão, incluindo 17 artigos na Umbrella Review. Utilizámos a ferramenta digital Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR 2) na determinação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Conclusão:** Existe consenso que os riscos sistémicos provenientes da interrupção das terapêuticas anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetárias são potencialmente mais graves do que a necessidade de controlar eventuais episódios hemorrágicos locais.

**Palavras-chave:** Anticoagulante; Cirurgia oral; Hemorragia; Revisão Sistemática; Antiagregante.



## **Abstract**

**Background:** The number of patients on anticoagulant therapies, whether in the form of vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants, or antiplatelet therapy, in mono or dual therapy, is increasing, partly due to an increase in patients' life expectancy, and also to an increase in therapeutic options. In oral surgery, this population adds some factors that require additional consideration.

**Objectives:** To evaluate the scientific evidence available to date, through an Umbrella review, on how to proceed when oral or perioral surgery is necessary in a hypocoagulated patient.

**Material and Methods:** This study was conducted in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) methodology. The review protocol was approved in advance by all the authors and registered online on the Zenodo platform. The exclusion and inclusion criteria were defined and applied to the studies identified. We conducted a search in the PUBMED, Embase and Web of Science databases, focusing on the inclusion of systematic reviews between 1998 and 2023, without any language limitations.

**Results:** A total of 658 potentially relevant references were identified, of which 38 duplicates were eliminated, leaving 620 eligible for reading the title and abstract. After reading, we excluded 587 articles, resulting in 33 for full analysis. We then applied the inclusion and exclusion criteria, including 17 articles in the Umbrella Review. We used the digital tool Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR 2) to determine the methodological quality of the included studies.

**Conclusions:** There is a consensus that the systemic risks of discontinuing anticoagulant and/or antiplatelet therapy are potentially more serious than the need to control any local hemorrhagic episodes.

**Keywords:** Anticoagulant; Oral Surgery; Bleeding; Systematic Review; Antiplatelet.



# Índice

I.	INTRODUÇÃO .....	13
1.	Enquadramento .....	13
2.	Hemóstase .....	15
2.1.	Hemóstase Primária .....	16
2.2.	Hemóstase Secundária .....	16
2.3.	Hemóstase Terciária.....	19
3.	Terapêuticas anticoagulantes .....	20
3.1	Antagonistas da vitamina K (AVK).....	20
3.2.	Heparinas .....	21
3.3.	Anticoagulantes orais diretos .....	22
3.3.1	Inibidor direto da Trombina (FII) .....	22
3.3.2	Inibidores diretos do Fator Xa (FXa).....	23
4.	Antiagregantes Plaquetários.....	24
4.1	Antagonistas do Difosfato de Adenosina (ADP) - Clopidogrel, Ticlopidina, Prasugrel, Cangrelor.....	24
4.2	Inibidores da Ciclo-oxigenase (COX) – Ácido Acetilsalicílico (AAS) .....	25
4.3	Inibidores da Fosfodiesterase (PDE) – Dipyridamol .....	25
4.4	Inibidores da Glicoproteína IIb e IIIa - Tirofiban, Eptifibatide, Abciximab.....	25
5	Monitorização da terapêutica anticoagulante.....	26
5.1	Monitorização da terapêutica com AVKs's .....	26
5.2	Monitorização da terapêutica com DOACs .....	26
5.3	Pontuação CHA2DS2-VASc .....	26
5.4	Pontuação HAS-BLED .....	27
5.5	Situações pontuais.....	29
6.	Patologias.....	29
6.1	Intervenções Coronárias Percutâneas.....	29
6.2	Doença Venosa Tromboembólica.....	30
6.3	Fibrilhação auricular não valvular (FANV).....	30

6.4	Fibrilhação auricular (FA)	31
II.	MATERIAIS E MÉTODOS	33
1.	Critérios de Elegibilidade	33
2.	Estratégia de Pesquisa	33
3.	Seleção de Estudos	33
4.	Extração de dados	35
5.	Avaliação do risco de viés	35
III.	RESULTADOS	37
1.	Seleção e características dos estudos	37
2.	PRISMA Flow-Chart	38
3.	Risco de viés (Quality Assesment)	39
4.	Síntese de resultados	40
4.1.	Risco de hemorragia intra e pós-operatória em cirurgia oral	40
4.2.	Interrupção da terapêutica anticoagulante e/ou antiagregante e o risco de episódios tromboembólicos	41
4.3.	Utilização de medidas hemostáticas locais	42
4.4.	Método de análise	43
IV.	DISCUSSÃO	49
1.	Limitações deste estudo	51
V.	CONCLUSÃO	53
VI.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>   Original – Resumo do processo de regeneração vascular .....	15
<b>Figura 2</b>   Original – Trauma e vasoconstrição .....	16
<b>Figura 3</b>   Original – Cascata de Coagulação .....	17
<b>Figura 4</b>   Original – Dissolução do Coágulo de Fibrina .....	19
<b>Figura 5</b>   Diagrama do processo de exclusão e inclusão da revisão de literatura. ....	38



## INDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>   Pontuação CHA2DS2-VASc.....	27
<b>Tabela 2</b>   Pontuação HAS-BLED.....	28
<b>Tabela 3</b>   Justificações para exclusão de artigos. ....	34
<b>Tabela 4</b>   Risco de viés de revisões sistemáticas (ferramenta AMSTAR 2).....	39
<b>Tabela 5</b>   Características das Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises incluídas. ....	44



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**AIM** - Autorização de introdução no mercado

**AMSTAR2** - *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

**AMP** - Monofosfato cíclico de adenosina

**ADP** - Adenosina difosfato

**AVKs** – Antagonistas da vitamina K

**CCP** – Concentrados de complexos de protrombina

**CHMP** – Comité dos medicamentos para uso humano

**COX** – Ciclo-Oxigenase

**DOACs** – Anticoagulantes orais diretos

**EMA** – Agência europeia do medicamento

**FA** – Fibrilhação auricular

**FANV** – Fibrilhação auricular não valvular

**HBPM** – Heparina de baixo peso molecular

**HNF** – Heparina não fracionada

**HUBPM** – Heparina de ultra-baixo peso molecular

**INR** – International normalized ratio

**IV** – Intravenoso

**MEC** – Matriz extracelular

**PFC** – Plasma Fresco Congelado

**PRISMA** – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*

**PT** – Tempo de protrombina

**SCA** – Síndrome coronária aguda

**TAP** – Terapia antiagregante plaquetária

**TTP** – Tempo de tromboplastina parcial

**TXA** – Ácido Tranexâmico

**TXA2** – Tromboxano A2

**VKDPs** – Proteínas dependentes da vitamina K

# I. INTRODUÇÃO

## 1. Enquadramento

O envelhecimento populacional está prestes a tornar-se numa das transformações sociais mais significativas do século XXI, com implicações transversais a todos os setores da sociedade – no mercado laboral e financeiro; na procura de bens e serviços como a habitação, nos transportes e na proteção social; e nas estruturas familiares e laços intergeracionais (Organização Mundial das Nações Unidas, 2019).

As projeções apontam que o número de idosos, com idade igual ou superior a 60 anos, passe para duas vezes mais até 2050 e para três vezes mais até 2100, prevendo-se um crescimento de 962 milhões em 2017 para 2,1 mil milhões em 2050 e 3,1 mil milhões em 2100 (Organização Mundial das Nações Unidas, 2019).

Durante muitos anos, os antagonistas da vitamina K foram os únicos anticoagulantes para a prevenção do enfarte do miocárdio em pessoas com fibrilhação auricular não valvular (FANV). Estavam, contudo, associados a uma monitorização, consultas de especialidade e restrições alimentares. Estes fatores impunham barreiras a uma implementação otimizada destes fármacos (Ingelgård et al., 2006).

Embora a utilização da varfarina esteja bem estabelecida, a gestão da sua atividade anticoagulante terapêutica pode ser complicada devido a interações medicamentosas e alimentares significativas, à resposta variável dos doentes ao medicamento e ao seu estreito intervalo terapêutico. A sua atividade tem de ser monitorizada frequentemente (The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2022).

O desenvolvimento e implementação dos anticoagulantes orais diretos (DOACSs) providenciou uma alternativa importante aos antagonistas da vitamina K em doentes com fibrilhação auricular não valvular (January et al., 2019).

Durante décadas, foi preocupação de médicos e doentes, os efeitos adversos dos anticoagulantes AVK, sobretudo com as complicações hemorrágicas, quer espontâneas quer pós-operatórias. Esta tem sido também uma grande preocupação na medicina dentária durante anos, levando

à recomendação de descontinuar temporariamente a terapêutica anticoagulante antes de procedimentos dentários invasivos, como extrações dentárias (Van Diermen et al., 2013).

Os DOACs estão aprovados na UE desde 2008. São agentes de ação rápida e curta que são considerados pelo menos tão eficazes como a varfarina. Constituem uma opção terapêutica alternativa para promover a hipocoagulabilidade sanguínea em alguns doentes. Os medicamentos disponíveis até à data nesta categoria incluem o apixabano (Eliquis), o dabigatrano (Pradaxa), o rivaroxabano (Xarelto), o edoxabano (Lixiana, Roteas) e o betrixabano [Dexxience, sendo que este último não tem autorização de introdução no mercado (AIM) válida emitida pela Agência Europeia do Medicamento (EMA – European Medicines Agency)]. Estes fármacos comportam um risco de hemorragia inerente às suas propriedades farmacodinâmicas de impedir a coagulação do sangue (Agência Europeia do Medicamento, 2020).

No que diz respeito às terapêuticas hipocoagulantes, de 2011 a 2020, em 88 sistemas de saúde dos Estados Unidos, a utilização de DOACs aumentou de forma consistente [4,7% dos doentes com Fibrilhação Auricular (FA) em 2011 para 47,9% em 2020] ao passo que a utilização de Varfarina diminuiu (52,4% para 17,7%), resultando num aumento ligeiro na percentagem geral de terapêuticas com anticoagulantes em doentes com FA (de 56,3% a 64% de doentes com FA em qualquer terapêutica) (Navar et al., 2022).

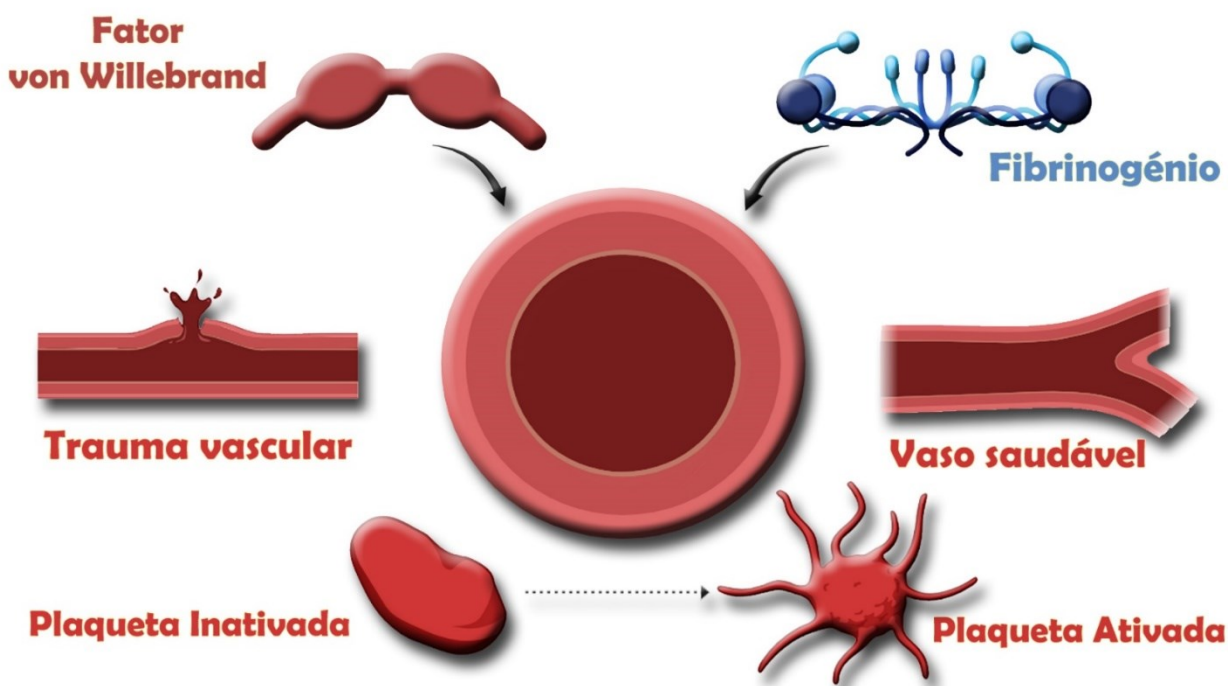
Ao estabelecermos um paralelo com as terapêuticas antiagregantes, as previsões da Organização Mundial de Saúde apontam para que até ao ano de 2030, cerca de 23,6 milhões de pessoas morrerão anualmente devido a complicações cardiovasculares. Por conseguinte, a terapêutica antiagregante plaquetária (TAP), como prevenção primária (profilática) e secundária, também têm aumentado para uma série de condições trombóticas nos últimos anos ( Villanueva et al., 2018).

Os doentes sob terapêutica hipocoagulante para prevenção de acidentes cardiovasculares apresentam um risco acrescido de hemorragia após cirurgia oral e perioral. Com a introdução de novos fármacos, surgiram novos desafios, tais como, a adaptação da hora da cirurgia ao período de concentração sanguínea mais baixa do fármaco, bem como um período de monitorização pós-cirúrgico alargado para acautelar possíveis hemorragias que podem ocorrer, mesmo após vários dias depois do procedimento (Lupi & Rodriguez Y Baena, 2020).

## 2. Hemóstase

A hemóstase é o mecanismo que leva à paragem da hemorragia de um vaso sanguíneo. É um processo que envolve várias etapas interligadas. Este processo culmina com a formação de um "tampão" que fecha o local danificado do vaso sanguíneo, controlando a hemorragia. Começa com um traumatismo no revestimento do vaso sanguíneo (LaPelusa & Heeransh. 2023)(Smith et al., 2015).

A hemóstase facilita uma série de ativações enzimáticas que levam à formação de um coágulo com plaquetas e um polímero de fibrina. Este coágulo sela a área lesionada, controla e previne novas hemorragias enquanto decorre o processo de regeneração dos tecidos. Quando a lesão começa a cicatrizar, o tampão remodela-se lentamente e dissolve-se com a restauração do tecido normal no local da lesão (Smith et al., 2015).

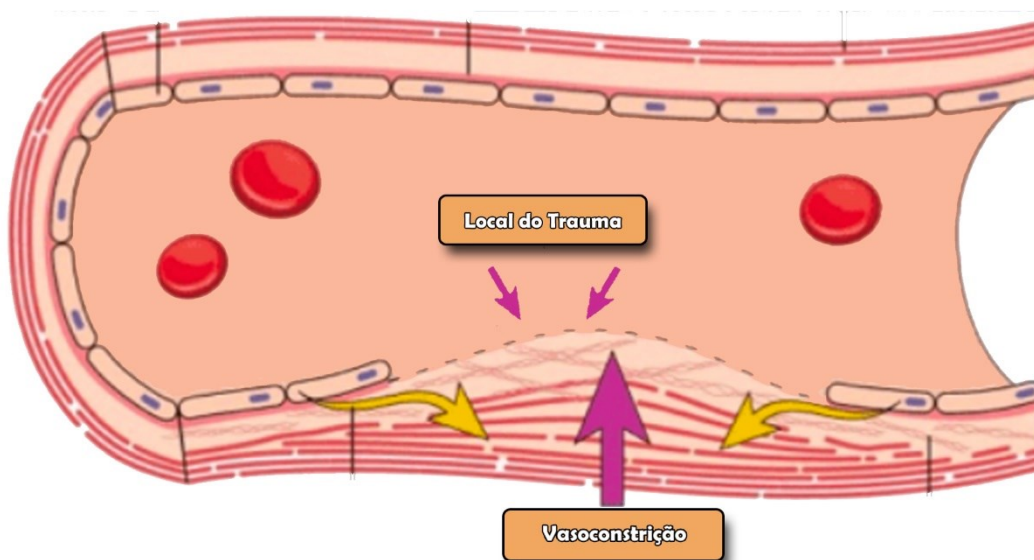


**Figura 1** | Original – Resumo do processo de regeneração vascular

Podemos dividir a hemóstase em 3 partes com diferentes fases:

### 2.1. Hemóstase Primária

É a fase onde ocorre a vasoconstrição (**Figura 2**) que pode eventualmente parar o fluxo de fluxo sanguíneo. Esta reação pode ocorrer em 30 minutos e é localizada na zona lesionada. Nesta altura as fibras de colagénio expostas libertam ATP e outros mediadores inflamatórios para recrutar macrófagos. Além disso, a matriz extracelular (MEC) torna-se altamente trombogénica, promovendo a adesão e agregação de plaquetas e a formação de tampões de plaquetas (Periyah et al., 2016)



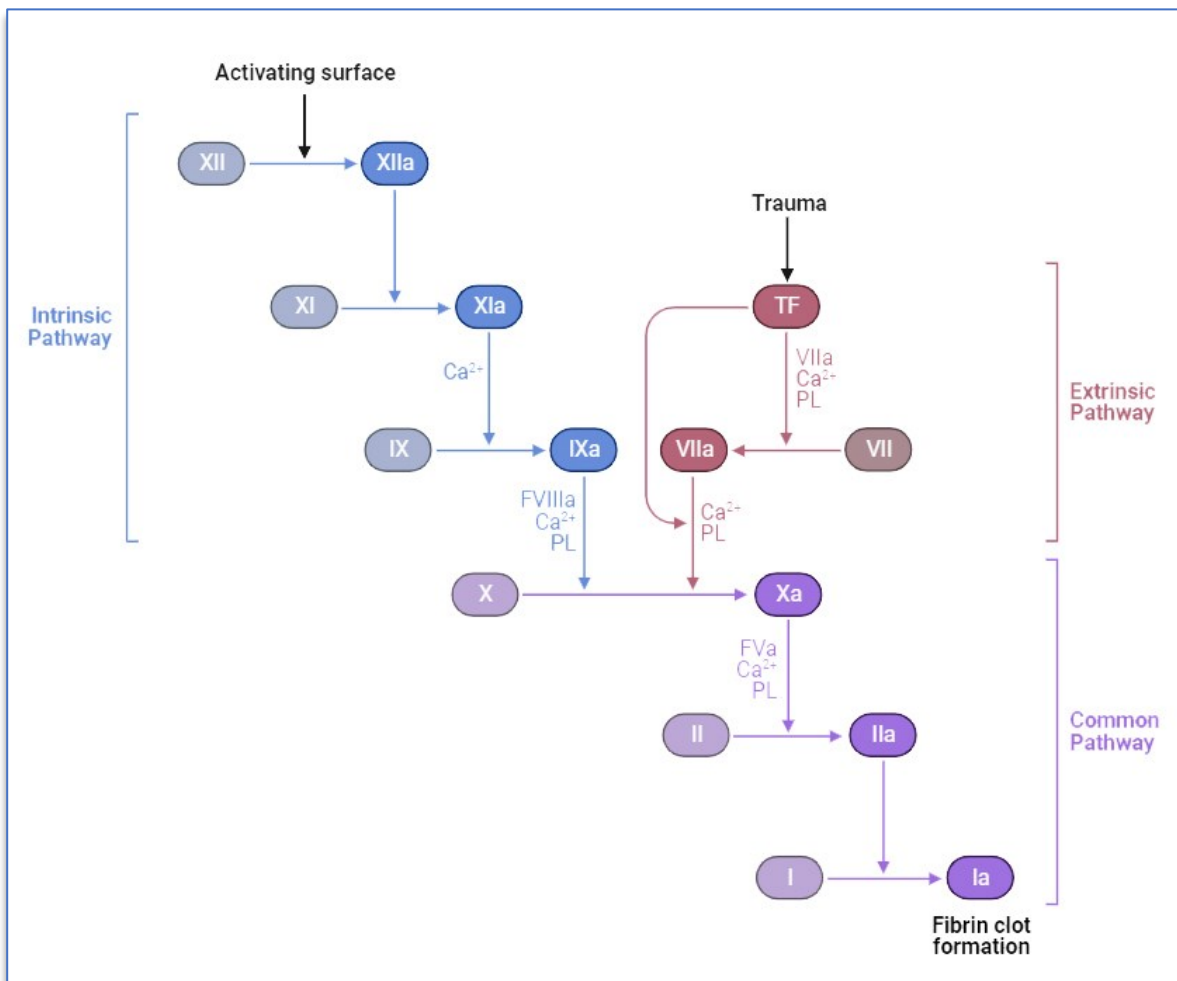
**Figura 2** | Original – Trauma e vasoconstrição

### 2.2. Hemóstase Secundária

É a fase onde se dá início à cascata de coagulação e à deposição e estabilização da fibrina. A via da coagulação é uma cascata de eventos que conduz à hemóstase. Esta via complexa permite uma cicatrização rápida e a prevenção de hemorragias espontâneas. Inicialmente, duas das suas vias, intrínseca e extrínseca, começam de forma separada, mas convergem numa via comum,

levando à ativação da fibrina. O objetivo final é estabilizar o tampão de plaquetas com uma rede de fibrina (Chaturvedi et al., 2019).

A via intrínseca é constituída pelos fatores I, II, IX, X, XI e XII. Estes são conhecidos como fibrinogénio, protrombina, fator Christmas, fator Stuart-Prower, tromboplastina plasmática e fator Hageman. A via extrínseca é constituída pelos fatores I, II, VII e X. O fator VII é designado por fator estável. A via comum é constituída pelos fatores I, II, V, VIII e X. Os fatores circulam na corrente sanguínea como zimógenos e são ativados em serino-protéases. Estas serino-protéases atuam como um catalisador para clivar o zimógeno seguinte em mais serino-protéases, acabando por ativar o fibrinogénio. As serino-protéases são as seguintes: Fatores II, VII, IX, X, XI e XII. Os fatores seguintes não são serino-protéases: V, VIII e XIII. A via intrínseca é ativada pelo colagénio endotelial exposto e a via extrínseca é ativada pelo fator tecidual libertado pelas células endoteliais após uma lesão externa (Chaudhry et al., 2022) (**Figura 3**).



**Figura 3** | Original – Cascata de Coagulação

A via intrínseca é a via mais longa da hemóstase secundária. Começa com a ativação do Fator XII (um zimógeno, serina protease inativada), que se transforma no Fator XIIA (serina protease ativada) após exposição ao colagénio endotelial. O colagénio endotelial só é exposto quando existe uma lesão endotelial. O Fator XIIA atua como um catalisador para ativar o Fator XI no Fator XIA. O Fator XIA ativa então o Fator IX para formar o Fator IXA. O Fator IXA atua depois como catalisador para converter o Fator X em Fator Xa. A isto chama-se uma cascata. À medida que cada fator é ativado, muitos mais fatores são ativados nos passos seguintes. À medida que se avança na cascata, a concentração desse fator no sangue aumenta. Por exemplo, a concentração do fator IX é mais elevada do que a do fator XI. Se o fator II for ativado quer pela via intrínseca quer pela via extrínseca, pode reforçar a via intrínseca dando feedback positivo aos fatores V, VII, VIII, XI e XIII. Isto torna o fator XII menos crítico; os doentes podem efetivamente coagular bem sem o fator XII. A via intrínseca é medida clinicamente como o tempo de tromboplastina parcial (TTP) (Grover & Mackman, 2019).

A via extrínseca é a via mais curta da hemóstase secundária. Quando o vaso é danificado, as células endoteliais libertam o fator tecidual, que ativa o fator VII em fator VIIa. O fator VIIa ativa depois o fator X, transformando-se em fator Xa. É aqui que as vias extrínseca e intrínseca se tornam uma só. A via extrínseca é medida clinicamente como tempo de protrombina (PT) (Chaudhry et al., 2022).

A via comum inicia-se com o fator X, que é ativado para formar o fator Xa. A ativação do fator Xa é uma reação complexa. A tenase é o complexo que cliva o Fator X em Fator Xa, esta existe em duas formas: extrínseca, constituída pelo fator VII, fator III (fator tecidual) e  $Ca^{2+}$ , ou intrínseca, constituída pelo cofator fator VIII, fator IXA, um fosfolípido e  $Ca^{2+}$ . Uma vez ativado em fator Xa, ativa o fator II (protrombina) em fator IIa (trombina). O fator Xa também necessita do fator V como cofator para clivar a protrombina em trombina. O fator IIa (trombina) ativa então o fibrinogénio para formar fibrina. A trombina também ativa outros fatores na via intrínseca (fator XI), bem como os cofatores V e VIII e o fator XIII (Chaudhry et al., 2022).

As etapas finais na cascata de coagulação envolvem a conversão do fibrinogénio em monómeros de fibrina, que se polimerizam para formar uma rede de polímeros de fibrina,

resultando num coágulo de fibrina reticulado. Esta reação é catalisada pelo Fator XIII ativado (Fator XIIIa), que estimula as cadeias laterais da lisina e do ácido glutâmico a reticularem as moléculas de fibrina e a formarem um coágulo estabilizado (LaPelusa & Heeransh. 2023).

### 2.3. Hemóstase Terciária

Fase onde tem lugar a dissolução do coágulo de fibrina, processo este, que depende da ativação do plasminogénio. As plaquetas ativadas contraem as suas fibrilhas internas de actina e miosina no seu citoesqueleto, o que leva a uma redução do volume do coágulo. O plasminogénio é então ativado e convertido em plasmina, que promove a lise do coágulo de fibrina; isto restaura o fluxo sanguíneo nos vasos sanguíneos danificados e/ou obstruídos (Palta et al., 2014).

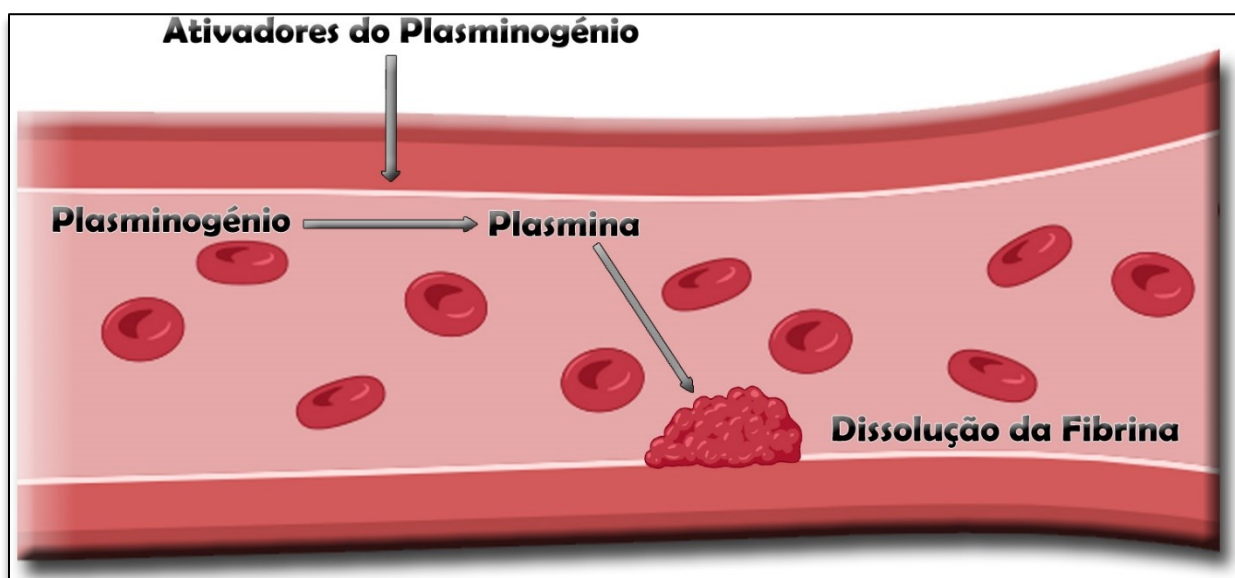


Figura 4 | Original – Dissolução do Coágulo de Fibrina

### **3. Terapêuticas anticoagulantes**

#### **3.1 Antagonistas da vitamina K (AVK)**

- **Varfarina**

A varfarina é um AVK que foi aprovado pela primeira vez na América do Norte em 1952 para uso como raticida e dois anos mais tarde para utilização em humanos como anticoagulante (Pirmohamed, 2006).

Está indicada para a prevenção da formação de trombos e embolização em doentes com fibrilhação auricular e substituição de válvulas cardíacas protéticas, e para o tratamento e profilaxia da trombose venosa e embolia pulmonar (Donaldson & Harrington, 2017).

O efeito terapêutico da varfarina baseia-se na inibição de quatro proteínas dependentes da vitamina K (VKDPs) produzidas no fígado e envolvidas na coagulação. Estes são os fatores de coagulação II, VII, IX e X e, como resultado da sua inibição, a tendência do sangue para coagular é reduzida (Danziger, 2008).

O efeito anticoagulante da varfarina pode ser revertido por uma variedade de métodos. As opções incluem a simples omissão da dose ou a administração de vitamina K. Em caso de hemorragia grave, é necessária a substituição do fator de coagulação. A administração de plasma fresco congelado (PFC) tem sido o método mais utilizado para a substituição do fator de coagulação. Devido a preocupações de que o PFC possa não ser a forma mais eficaz de reverter rapidamente a varfarina, os concentrados de complexos de protrombina (CCP) têm sido cada vez mais recomendados. Mais recentemente, foi sugerido que o fator VII recombinante ativado (rFVIIa) pode ser eficaz (Hanley, 2004).

O tempo de protrombina (TP) é o teste de coagulação mais utilizado nos laboratórios clínicos. O TP é matematicamente convertido no Rácio Normalizado Internacional (INR) para utilização na monitorização da terapêutica anticoagulante com antagonistas da vitamina K, como a varfarina, para fornecer resultados ajustados à tromboplastina e ao instrumento utilizado. O INR é calculado utilizando dois "fatores de correção" importantes do TP, o TP normal médio (TPMN) e o índice internacional de sensibilidade (ISI) (Dorgalaleh et al., 2021).

- **Acenocumarol**

Apesar de partilharem mecanismos de ação e de terem indicações terapêuticas semelhantes, o acenocumarol e a varfarina não são completamente equivalentes. Uma das diferenças mais importantes entre eles é a sua semivida. O acenocumarol tem uma semivida de 1,8 horas, enquanto a varfarina tem uma semivida de 24-33 horas. Além disso, os polimorfismos genéticos afetam o metabolismo do medicamento de forma diferente, dependendo do tipo de AVK (Dalmau Llorca et al., 2021).

### **3.2. Heparinas**

A heparina é um anticoagulante antigo, mas de primeira linha, utilizada há mais de um século. Trata-se de um glicosaminoglicano heterogêneo, linear, altamente sulfatado e aniônico, com uma vasta gama de pesos moleculares relativos e densidades de carga. Estas propriedades estruturais permitem que a heparina interaja seletivamente com uma vasta gama de proteínas, o que resulta nas seguintes funções farmacológicas, como por exemplo, atividades anticoagulantes, antivirais, antitumorais e anti-inflamatórias (Wang et al., 2022).

Tradicionalmente é apresentada em três formas, heparina não fracionada (HNF), heparina de baixo peso molecular (HBPM), e heparina de ultrabaixo peso molecular (HUBPM). Existem algumas diferenças entre elas mas essencialmente a via de administração é o fator mais preponderante, sendo esta de forma parentérica na HNF, mas podendo ser subcutânea na HBPM e na HUBPM (Linhardt, 2016).

A HNF é uma mistura de cadeias polissacáridas polimórficas obtidas a partir da purificação de órgãos de vertebrados. Estas cadeias de polissacáridos aumentam significativamente a atividade do principal anticoagulante natural, a antitrombina, que representa a maior parte de toda a anticoagulação natural em indivíduos saudáveis (Rosenberg & Rosenberg, 1984).

### **3.3. Anticoagulantes orais diretos**

Os DOACs são atualmente recomendados pela Sociedade Europeia de Cardiologia como tratamento anticoagulante de primeira linha na FANV, sem estenose mitral ou nas válvulas cardíacas mecânicas (Ibáñez, et al., 2019).

Os DOACs dabigatrano (Pradaxa), rivaroxabano (Xarelto), apixabano (Eliquis) edoxabano (Savaysa) e betrixabano (Dexxience) são fármacos anticoagulantes utilizados para a prevenção da trombose em vários contextos cardiovasculares (Aronis & Hylek, 2018).

São classificados em 2 classes principais:

- Inibidores orais diretos da trombina (dabigatrano).
- inibidores orais diretos do fator Xa (rivaroxabano, apixabano, edoxabano e betrixabano).

As vantagens dos DOACs em comparação com os AVKs incluem menos requisitos de monitorização, acompanhamento menos frequente, têm ação mais imediata, menos efeitos compensatórios (importantes para o controlo de hemorragias periprocedimento e no controlo de hemorragias agudas) e menos interações medicamentosas e alimentares (Rose & Bar, 2018).

#### **3.3.1 Inibidor direto da Trombina (FII)**

- **Dabigatrano**

O dabigatrano é um inibidor direto da trombina que não depende dos níveis plasmáticos endógenos de antitrombina ou de outras proteínas da coagulação ou de inibidores naturais da coagulação para ser eficaz (Halton et al., 2017).

Liga-se reversivelmente ao local ativo da molécula de trombina, impedindo a ativação dos fatores de coagulação mediados pela trombina. Pode ter um efeito antagonista reduzido na agregação plaquetária mediada pela trombina. Além disso, o dabigatrano pode inativar a trombina mesmo quando esta se encontra ligada à fibrina, reduzindo a inibição da fibrinólise mediada pela trombina e pode, portanto, aumentar a fibrinólise (Ammollo et al., 2010).

- **Idarucizumab**

No que diz respeito à reversão da ação do dabigatran, o idarucizumab, um fragmento de anticorpo monoclonal, estabelece uma ligação com o dabigatran consequência de uma afinidade 350 vezes superior à observada para a trombina. Como resultado, o idarucizumab liga-se ao dabigatran livre e ligado à trombina neutralizando a sua atividade (Pollack et al., 2017).

### 3.3.2 Inibidores diretos do Fator Xa (FXa)

- **Rivaroxabano**

É um inibidor direto do FXa na cascata da coagulação e inibe a atividade da protrombinase. Em última análise, conduz a uma redução da ativação da trombina e a uma interferência no formato estável do coágulo (Perzborn et al., 2005).

- **Apixabano**

O apixabano é um inibidor reversível e seletivo do FXa livre e ligado ao coágulo, que atua por inibição da enzima protrombinase. A administração de apixabano resulta também na inibição da agregação plaquetária induzida pela trombina através da inibição indireta da geração de trombina (Stacy & Richter, 2017).

- **Edoxabano**

O edoxabano é um inibidor seletivo do FXa, e esta inibição resulta numa redução da produção de trombina e da formação de trombos. Não depende da antitrombina III para exercer o seu efeito antitrombótico. O edoxabano inibe o FXa livre, a atividade da protrombinase e a agregação plaquetária induzida pela trombina (Giugliano et al., 2013).

- **Andexanet Alfa**

No que diz respeito à reversão do apixabano, do rivaroxabano e do edoxabano, esta pode ser feita através do andexanet alfa, um agente biológico que é uma versão modificada recombinante do FX (Lu et al., 2008).

- **Betrixabano**

Em 22 de março de 2018, o Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) adotou um parecer negativo, recomendando a recusa da autorização de introdução no mercado do medicamento Dextience (betrixabano), destinado à prevenção do tromboembolismo venoso (Agência Europeia do Medicamento, 2018).

Em 23 de junho de 2017, a Food and Drug Administration, (FDA) aprovou o betrixabano (BEVYXXA, Portola) para a profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos hospitalizados na consequência de patologia aguda, em risco de complicações tromboembólicas devido a mobilidade restrita moderada ou grave e outros fatores de risco para TEV (Food and Drug Administration, 2017).

- **Aripazina**

A aripazina é uma pequena molécula que pode reverter a ação dos inibidores do fator Xa, e possivelmente também do dabigatran e das heparinas (HBPM e HNF), através de uma ligação não covalente e interações carga-carga. Atualmente ainda se encontra fase de ensaios clínicos (Abo-Salem & Becker, 2016).

## **4. Antiagregantes Plaquetários**

### **4.1 Antagonistas do Difosfato de Adenosina (ADP) - Clopidogrel, Ticlopidina, Prasugrel, Cangrelor**

As tienopiridinas orais inibem seletivamente a agregação plaquetária induzida pelo difosfato de adenosina (ADP). Estes fármacos são convertidos no fármaco ativo pelo sistema hepático CYP450, que pode inibir irreversivelmente o recetor plaquetário P2Y12. O prasugrel é o mais potente dos três, tem um rápido início de ação e é superior ao clopidogrel em doentes submetidos a stenting coronário. A ticlopidina caiu em desuso devido à toxicidade para a medula óssea. O Cangrelor é o mais recente antagonista intravenoso reversível dos recetores P2Y12 com um rápido início de ação. Atinge um grau significativo de inibição plaquetária em comparação com o clopidogrel (Kubica et al., 2014).

#### **4.2 Inibidores da Ciclo-oxigenase (COX) – Ácido Acetilsalicílico (AAS)**

O AAS é o antiagregante plaquetário oral mais utilizado. Atua inibindo irreversivelmente a atividade da enzima ciclo-oxigenase (COX) na via de síntese da prostaglandina (PGH<sub>2</sub>). Esta prostaglandina é um precursor do tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) e da PGI<sub>2</sub>. O tromboxano A<sub>2</sub> atua induzindo a agregação plaquetária e a vasoconstrição e é mediado pela COX-1, enquanto a PGI<sub>2</sub> atua inibindo a agregação plaquetária e induzindo a vasodilatação e é mediada pela COX-2. Uma dose baixa de aspirina (75 mg a 150 mg) pode induzir uma inibição completa ou quase completa da COX-1, inibindo assim a produção de TXA<sub>2</sub>, ao passo que são necessárias doses mais elevadas para inibir a COX-2 (Warner et al., 2011).

#### **4.3 Inibidores da Fosfodiesterase (PDE) – Dipyridamol**

O dipyridamol atua principalmente através da inibição da ação da fosfodiesterase do nucleótido cíclico plaquetário e da adenosina desaminase. Tem propriedades antiplaquetárias e vasodilatadoras, sendo esta enzima responsável pela degradação do monofosfato de adenosina (AMP) em 5'AMP, o que aumenta a acumulação intra-plaquetária de AMP cíclico e inibe a agregação plaquetária. Bloqueia igualmente a absorção de adenosina pelas plaquetas, o que também aumenta o AMP cíclico (Harker & Kadatz, 1983).

#### **4.4 Inibidores da Glicoproteína IIb e IIIa - Tirofiban, Eptifibatide, Abciximab**

Os inibidores plaquetários da glicoproteína atuam através da inibição dos recetores da glicoproteína IIb/IIIa (GpIIb-IIIa) nas plaquetas, reduzindo assim a agregação plaquetária, e são os fármacos mais utilizados na Síndrome Coronária Aguda (SCA). Estes fármacos estão apenas disponíveis para administração via intravenosa (IV), pelo que são utilizados em terapêuticas de duração reduzida (Hashemzadeh et al., 2008).

O tempo de semivida dos fármacos anticoagulantes e/ou antiagregantes é um elemento pertinente na decisão do clínico de suspender ou não, e em que circunstâncias, as terapêuticas em questão. A tabela X apresenta não só a semivida, mas também um resumo das informações pertinentes dos fármacos supracitados.

## **5 Monitorização da terapêutica anticoagulante**

### **5.1 Monitorização da terapêutica com AVKs's**

O tempo de protrombina (TP) é o teste de coagulação mais utilizado nos laboratórios clínicos. O TP é matematicamente convertido no International Normalised Ratio (INR) para utilização na monitorização da terapêutica anticoagulante com antagonistas da vitamina K, como a varfarina, e para fornecer resultados ajustados à tromboplastina. O INR é calculado utilizando dois factores de correção principais do TP, o TP normal médio (TPNM) e o índice de sensibilidade internacional (ISI) (Dorgalaleh et al., 2021).

### **5.2 Monitorização da terapêutica com DOACs**

Numa fase inicial, uma vez que a maioria dos doentes que tomam DOACs não é monitorizada no contexto clínico de anticoagulação utilizado para a varfarina, a monitorização dos DOACs pode limitar-se a uma avaliação da adesão aquando do reabastecimento da receita pelo farmacêutico comunitário e a uma avaliação da função renal pelo médico prescriptor (Conway et al., 2017).

Como os DOACs têm respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas previsíveis numa dose fixa, na maior parte dos casos, não requerem monitorização. No entanto, em situações clínicas específicas e para determinadas populações de pacientes, os testes laboratoriais podem ser úteis para a gestão do paciente (Dunois, 2021).

São também ferramentas passíveis de ser utilizadas como informação complementar na monitorização da terapêutica com DOACs:

### **5.3 Pontuação CHA2DS2-VASc**

A pontuação CHA2DS2-VASc (Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, prior Stroke or TIA or thromboembolism, Vascular disease, age, sex category), que é o sistema de pontuação mais utilizado para avaliar o risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquémico e tromboembolismo sistémico em doentes com fibrilhação auricular (FA). Além disso, alguns componentes importantes do score CHA2DS2-VASc são também fatores de risco para doença coronária aterosclerótica (DAC). Estudos recentes sugeriram também o seu potencial

papel na previsão de resultados clínicos adversos em doentes com doença coronária na ausência de FA, incluindo aqueles submetidos a intervenções coronárias percutâneas (ICP) (Zheng et al., 2022).

**Tabela 1** | Pontuação CHA2DS2-VASc.

CHA2DS2-VASc	
Risk factor	Score
Congestive Heart Failure / LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age > 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/Thromboembolism	2
Vascular disease (prior myocardial infarction; peripheral artery disease; aortic plaque)	1
Age 65-74	1
Sex Category (ie, female sex)	1
Maximum score	9

LV – Left ventricular; TIA – Transient ischemic attack.

#### 5.4 Pontuação HAS-BLED

A pontuação HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly), é um sistema de pontuação desenvolvido para avaliar o risco de hemorragia grave a um ano em pessoas que tomam anticoagulantes para a fibrilhação auricular (FA). Foi desenvolvido em 2010 com dados de 3978 pessoas do Euro Heart Survey (Pisters et al., 2010).

**Tabela 2 | Pontuação HAS-BLED.**

HASBLED	
CONDITION	POINT(S)
<b>H</b> YPERTENSION	1
<b>A</b> BNORMAL RENAL/LIVER FUNCTION (1 POINT EACH)	2
<b>S</b> TROKE	1
<b>B</b> LEEDING	1
<b>L</b> ABILE INR	1
<b>E</b> LDERLY (+/= 65 YEARS OLD)	1
<b>D</b> RUG / ALCHHOOL (1 POINT EACH)	2

CRITERIA DEFINITION	
Hypertension	SBP > 160
Abnormal renal function	Chronic Dialysis / RRT / SrCr ≥ a 200 µmol/L
Abnormal liver function	Chronic Hepatic Disease / Bilirubin > 2x UNL + ALT/AST/ALP > 3x UNL
Bleeding	Previous bleeding history or predisposition
Labile INR	< 60% time in therapeutic INR range
DRUG /ALCHHOOL	Concomitant use of antiplatelet / Aspirin / NSAIDs

HASBLE Score	Annual Major Bleeding Risk (%)	Risk Level
0	1,13	Low
1	1,02	
2	1,88	Intermediate
3	3,74	High
4	8,7	
5 to 9	Insufficient Data	

ALP – Alkaline phosphatase; ALT – Alanine aminotransferase; AST – Aspartate aminotransferase; INR – International normalized ratio; NSAIDs – Non-steroid anti-inflammatory drugs; RRT – Renal replacement therapy; UNL – Upper normal limit; SrCr – Serum creatinine; SBP – Systolic blood pressure.

As pontuações de risco clínico para AVC e episódios embólicos (pontuação CHA2DS2-VASc) e para o risco de hemorragia (HAS-BLED) são ferramentas importantes no auxílio das decisões de tratamento no que diz respeito à relação risco-benefício das terapêuticas anticoagulantes com DOACs ou AVKs (Infarmed, 2023).

## 5.5 Situações pontuais

No que diz respeito às terapêuticas anticoagulantes e/ou antiagregantes, estas podem por vezes não ser detetadas na anamnese em situações particulares. Por exemplo, pacientes que tenham feito viagens de longo curso e tenham tomado aspirina como profilaxia do tromboembolismo venoso associado a um período prologando na posição sentada, podem não se lembrar de o referir por não esta não ser uma medicação de rotina. Facto este que resulta em podermos ter um paciente hipocoagulado na cadeira e não estarmos cientes. Apesar das múltiplas tentativas de quantificar o perigo, o risco de tromboembolismo venoso (TEV) resultante de viagens prolongadas é ainda desconhecido, razão pela qual os viajantes que devem adotar medidas profiláticas, nomeadamente a toma de aspirina até 150 mg e meias elásticas de compressão grau 1 (Hollingsworth et al., 2001).

## 6. Patologias

Em Portugal as terapias anticoagulantes estão indicadas de forma profilática e interventiva para variadas patologias e procedimentos cirúrgicos, nomeadamente:

- Profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes referenciados para artroplastia eletiva total da anca, bem como na artroplastia eletiva total do joelho.
- Profilaxia de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e da formação de coágulos sanguíneos noutros órgãos em doentes com fibrilhação auricular (FA).
- Terapêutica da trombose venosa profunda (TVP), da embolia pulmonar, e da prevenção da sua recorrência.
- Profilaxia de episódios aterotrombóticos no âmbito da síndrome coronária aguda (SCA) (Infarmed, 2023).

### 6.1 Intervenções Coronárias Percutâneas

A intervenção coronária percutânea (ICP) tem evoluído a um ritmo extraordinário nos últimos anos, com o rápido desenvolvimento e adoção de novas tecnologias e técnicas para condições que outrora se pensava estarem fora do âmbito da ICP. O tronco da coronária esquerda, as patologias multivasculares, a doença calcificada e as oclusões totais crónicas são agora tratadas por rotina na maioria dos serviços de intervenção (Hoole & Bambrough, 2020).

## **6.2 Doença Venosa Tromboembólica**

A nomenclatura de doença venosa tromboembólica diz respeito a duas condições, que apesar de serem diferentes, se encontram interrelacionadas:

- Trombose venosa profunda (TVP): que ocorre quando uma veia profunda, geralmente dos membros inferiores, se torna parcial ou totalmente obstruída por um coágulo sanguíneo. Embora a trombose venosa profunda ocorra mais frequentemente nas pernas, as veias profundas dos braços, as veias esplênicas e as veias cerebrais também podem ser afetadas (Di Nisio et al., 2016).
- Embolia pulmonar (EP): que ocorre quando um coágulo sanguíneo formado numa veia periférica se solta e é transportado pelo sangue até aos pulmões, obstruindo um vaso. Qualquer coisa que bloqueie as artérias pulmonares (coágulo, tumor, gordura ou ar) pode ser considerada EP. Na prática clínica, a EP refere-se mais frequentemente a um coágulo de sangue que fica alojado na circulação pulmonar (Essien et al., 2019).

## **6.3 Fibrilhação auricular não valvular (FANV)**

A FANV apresenta uma etiologia desconhecida, contudo tem fatores de risco inerentes tais como, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade igual ou superior a 75 anos, diabetes mellitus, história de acidente isquémico transitório (AIT) ou de acidente vascular cerebral (AVC). Causa um batimento cardíaco irregular e, por vezes, mais célere do que o normal (Yan et al., 2019).

Também interfere com a normal função das aurículas e dos ventrículos, resultando num enchimento insuficiente dos ventrículos, o que impacta o bombeamento de sangue para a circulação sistémica e pulmonar. Esta alteração pode induzir sensações de fadiga ou tonturas. Pode igualmente provocar estímulos dolorosos na região torácica. O acumular de sangue nas câmaras cardíacas eleva o risco de criação de coágulos sanguíneos e, na ausência de tratamento, a fibrilhação auricular não valvular pode traduzir-se em complicações potencialmente fatais, tais como, ataque cardíaco ou insuficiência cardíaca (Infarmed, 2023).

O tratamento da FANV inclui a utilização de anticoagulantes para reduzir o risco de acidente vascular cerebral (AVC), que está associado a um risco de hemorragia, particularmente hemorragia gastrointestinal e intracraniana (Mamas et al., 2022).

#### **6.4 Fibrilhação auricular (FA)**

A fibrilhação auricular ocorre quando os impulsos elétricos nas duas aurículas disparam de forma caótica quando deveriam ser estáveis e regulares, fazendo com que tremam ou se contraíam (fibrilhação). Quando isto acontece, pode sentir-se um batimento cardíaco ou uma pulsação irregular e, por vezes, rápida. Algumas pessoas dizem que o seu coração parece estar a bater ou a acelerar, conhecido como palpitações (Scantlebury et al., 2018).

A fibrilhação auricular pode ir e vir (fibrilhação auricular paroxística) e, por vezes, não desaparece de todo. Não é uma situação de risco de vida, mas é considerada grave porque pode provocar a formação de coágulos sanguíneos no coração, o que pode levar a um acidente vascular cerebral, sendo que esta patologia é simultaneamente um marcador de gravidade da doença e um provável fator de mau prognóstico, à semelhança de outras manifestações de disfunção orgânica na doença crítica (Bosch et al., 2018).

A FA está referenciada como um risco 1,5 - 2 vezes maior de mortalidade no que diz respeito às patologias associadas, tais como, AVC, insuficiência cardíaca e morte súbita. Pode também ser associada a um aumento da morbilidade devido a insuficiência cardíaca e AVC. 20-30% dos doentes com um AVC isquémico foram diagnosticados com FA. (Infarmed, 2023).



## **II. MATERIAIS E MÉTODOS**

O protocolo de revisão foi aprovado a priori por todos os autores e submetido online na plataforma ZENODO. O presente estudo é reportado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021).

### **1. Critérios de Elegibilidade**

Os critérios de inclusão do presente estudo foram: (1) Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises; (2) Relação entre a terapia anticoagulante e/ou antiagregante com procedimentos cirúrgicos na cavidade oral. Quanto aos critérios de exclusão são: (1) Normas de orientação clínicas; (2) Estudos de caso-controlo; (3) Artigos de opinião; (4) Artigos de revisão; (5) Séries de casos.

### **2. Estratégia de Pesquisa**

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Embase e Web of Science. Foram incluídos estudos publicados entre 1998 e 2023, não tendo sido imposta qualquer limitação de idioma. As palavras-chaves que se seguem: (“anticoagulant”, “oral surgery”, “bleeding” “systematic review”, “meta-analysis”, “antiplatelet”, “DOACs”) foram consolidadas numa chave de pesquisa única, nas bases de dados utilizadas. A chave de pesquisa foi: ("anticoagulants, antiplatelet"(MeSH) OR "anticoagulants, antiplatelet, Oral"(MeSH)) AND bleeding\* AND ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "metanalysis").

### **3. Seleção de Estudos**

Uma vez concluída a pesquisa, a seleção dos artigos foi efetuada de forma criteriosa. Foi incluída a totalidade dos artigos que cumpriam, rigorosamente, os critérios de inclusão previamente postulados, baseados na leitura dos títulos e abstract, e, finalmente, da leitura completa do artigo. Procedeu-se à exclusão de todos os artigos que não cumpriram os critérios. Os títulos e os abstracts foram examinados, de forma independente, por dois investigadores (JB e AA). Todas e quaisquer discordâncias por parte dos dois investigadores, foram analisadas, discutidas e solucionadas por um terceiro investigador (JB).

**Tabela 3** | Justificações para exclusão de artigos.

Nº	Referências	Motivo
1	Al-Hamed, F. S., Tawfik, M. A., Abdelfadil, E., & Al-Saleh, M. A. Q. (2017). Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i> , 75(6), 1124–1135. <a href="https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.022">https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.01.022</a>	NR
2	Al-Maawi, S., Becker, K., Schwarz, F., Sader, R., & Ghanaati, S. (2021). Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review. <i>International journal of implant dentistry</i> , 7(1), 117. <a href="https://doi.org/10.1186/s40729-021-00393-0">https://doi.org/10.1186/s40729-021-00393-0</a>	NR
3	Aubourg, R., Putzolu, J., Bouche, S., Galmiche, H., Denis, C., d'Andon, A., Maitrot, D., Partensky, C. (2011). Surgical hemostatic agents: assessment of drugs and medical devices. <i>Journal of visceral surgery</i> , 148(6), e405–e407. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2011.10.001">https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2011.10.001</a>	NR
4	Barona-Dorado, C., González-Regueiro, I., Martín-Ares, M., Arias-Irimia, O., & Martínez-González, J. M. (2014). Efficacy of platelet-rich plasma applied to post-extraction retained lower third molar alveoli. A systematic review. <i>Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal</i> , 19(2), e142–e148. <a href="https://doi.org/10.4317/medoral.1944">https://doi.org/10.4317/medoral.1944</a>	NR
5	Bensi, C., Belli, S., Paradiso, D., & Lomurno, G. (2018). Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. <i>International journal of oral and maxillofacial surgery</i> , 47(7), 923–932. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.03.016">https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.03.016</a>	NR
6	Chappuis, V., Avila-Ortiz, G., Araújo, M. G., & Monje, A. (2018). Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. <i>Clinical oral implants research</i> , 29 Suppl 16, 55–68. <a href="https://doi.org/10.1111/clr.13137">https://doi.org/10.1111/clr.13137</a>	NR
7	de Vasconcellos, S. J., de Santana Santos, T., Reinheimer, D. M., Faria-E-Silva, A. L., de Melo, M. F., & Martins-Filho, P. R. (2017). Topical application of tranexamic acid in anticoagulated patients undergoing minor oral surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery</i> , 45(1), 20–26. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.10.001">https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.10.001</a>	NR
8	Dunn, C. J., & Goa, K. L. (1999). Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. <i>Drugs</i> , 57(6), 1005–1032. <a href="https://doi.org/10.2165/00003495-199957060-00017">https://doi.org/10.2165/00003495-199957060-00017</a>	SCOPING REVIEW
9	Engelen, E. T., Schutgens, R. E., Mauser-Bunschoten, E. P., van Es, R. J., & van Galen, K. P. (2018). Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> , 7(7), CD012293. <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD012293.pub2">https://doi.org/10.1002/14651858.CD012293.pub2</a>	NR
10	Fernandes, G. V. O., Santos, N. B. M., Siqueira, R. A. C., Wang, H. L., Blanco-Carrion, J., & Fernandes, J. C. H. (2021). Autologous Platelet Concentrate of 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> generations efficacy in the surgical treatment of gingival recession: an overview of systematic reviews. <i>Journal of Indian Society of Periodontology</i> , 25(6), 463–479. <a href="https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_515_20">https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_515_20</a>	NR
11	He, Y., Chen, J., Huang, Y., Pan, Q., & Nie, M. (2017). Local Application of Platelet-Rich Fibrin During Lower Third Molar Extraction Improves Treatment Outcomes. <i>Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i> , 75(12), 2497–2506. <a href="https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.034">https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.034</a>	NR

12	Johansson, K., Götrick, B., Holst, J., Tranæus, S., & Naimi-Akbar, A. (2023). Impact of direct oral anticoagulants on bleeding tendency and postoperative complications in oral surgery: a systematic review of controlled studies. <i>Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology</i> , 135(3), 333–346. <a href="https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.07.003">https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.07.003</a> .	REVIEW OF CONTROLLED STUDIES
13	Owattanapanich, D., Ungprasert, P., & Owattanapanich, W. (2019). Efficacy of local tranexamic acid treatment for prevention of bleeding after dental procedures: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of dental sciences</i> , 14(1), 21–26. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jds.2018.10.00">https://doi.org/10.1016/j.jds.2018.10.00</a> .	NR
14	Penarrocha-Diago, M., Penarrocha-Diago, M., Zaragoza-Alonso, R., Soto-Penaloza, D., & On Behalf Of The Ticare Consensus, M. (2017). Consensus statements and clinical recommendations on treatment indications, surgical procedures, prosthetic protocols and complications following All-On-4 standard treatment. 9th Mozo-Grau Ticare Conference in Quintanilla, Spain. <i>Journal of clinical and experimental dentistry</i> , 9(5), e712–e715. <a href="https://doi.org/10.4317/jced.53759">https://doi.org/10.4317/jced.53759</a>	CLINICAL PRACTICE GUIDANCE
15	v van Galen, K. P., Engelen, E. T., Mauser-Bunschoten, E. P., van Es, R. J., & Schutgens, R. E. (2015). Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> , (12), CD011385. <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD011385.pub2">https://doi.org/10.1002/14651858.CD011385.pub2</a>	NR
16	Zaib, A., Shaheryar, M., Shakil, M., Sarfraz, A., Sarfraz, Z., & Cherrez-Ojeda, I. (2022). Local Tranexamic Acid for Preventing Hemorrhage in Anticoagulated Patients Undergoing Dental and Minor Oral Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Healthcare (Basel, Switzerland)</i> , 10(12), 2523. <a href="https://doi.org/10.3390/healthcare10122523">https://doi.org/10.3390/healthcare10122523</a>	NR

NR = Não relevante

#### 4. Extração de dados

Depois de aplicados os critérios de inclusão/exclusão, a seleção de artigos será submetida a uma avaliação do risco de viés sob a forma de um mecanismo pertinente, o AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews). Ambos os investigadores (JB e AA) procederam à extração, dos artigos selecionados e de forma isenta, dos dados das revisões sistemáticas e meta-análises que se seguem:

Autor (Ano), Período de pesquisa, Motores de busca, Número de artigos (Número de pessoas), Exposição, Ferramenta utilizada para avaliação da qualidade metodológica, Método de análise, Resultados, Conclusão.

#### 5. Avaliação do risco de viés

Ambos os investigadores, com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica referente aos artigos passíveis de inclusão, fizeram uso da ferramenta AMSTAR, que é um método de classificação da confiança dos resultados dos estudos em avaliação, composto por 16 itens. Segundo as suas guidelines, o AMSTAR avalia com o seguinte método, a qualidade das revisões

sistemáticas: Elevada significa ‘nenhuma ou uma insuficiência não crítica’. O que permite inferir que a revisão sistemática fornece um resumo exato e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse; Moderada significa ‘mais de um ponto fraco não crítico’. O que permite inferir que a revisão sistemática pode fornecer um resumo exato dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão; Baixa significa ‘uma falha crítica com ou sem pontos fracos não críticos’. O que permite inferir que a revisão tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo exato e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse; Criticamente Baixa significa ‘mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas’. O que permite inferir que a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser considerada como um resumo exato e abrangente dos estudos disponíveis. A ponderação da taxa de qualidade associada a cada estudo foi determinada através da ferramenta digital AMSTAR2 ([https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)).

### III. RESULTADOS

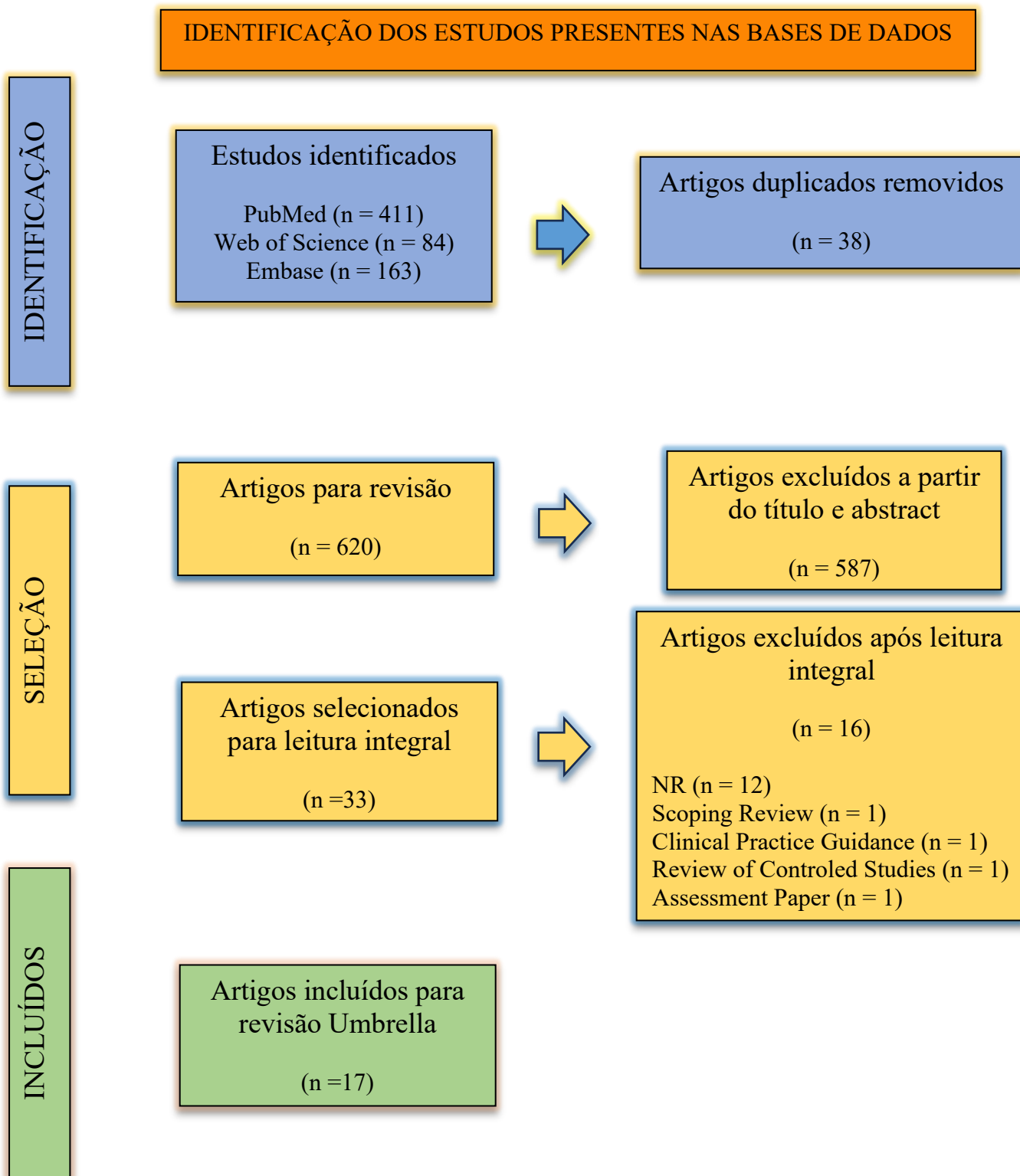
#### 1. Seleção e características dos estudos

A totalidade das referências identificadas com potencial de relevância, através da chave referida previamente, foi de 658, sendo que 411 foram identificadas na PubMed, 84 na Web of Science, e 163 na EMBASE. Procedeu-se à eliminação, neste total de referências, de 38 referências duplicadas, resultando em 620 para conseqüente leitura do título e do abstract.

Aquando da leitura do título e do abstract, procedeu-se à exclusão de 587 artigos, restando assim 33 artigos para serem lidos de forma integral.

De seguida, e em consonância com os critérios de inclusão e exclusão previamente elaborados para este estudo, procedeu-se à eliminação de 16 artigos, restando 17 artigos para serem incluídos na revisão Umbrella. As descrições dos motivos para estas exclusões encontram-se explícitas na **Tabela 3**.

## 2. PRISMA Flow-Chart



**Figura 5** | Diagrama do processo de exclusão e inclusão da revisão de literatura.

### 3. Risco de viés (Quality Assessment)

Dos 17 artigos analisados, duas tiveram um resultado de HIGH, duas tiveram um resultado de MODERATE, cinco foram cotadas com LOW e, por fim, oito foram cotadas com um resultado de CRITICALLY LOW segundo os critérios do AMSTAR2. Estes resultados permitem-nos inferir alguma heterogeneidade nos artigos analisados. Não obstante, a maior percentagem (47,1%) de artigos tiveram um resultado CRITICALLY LOW, o que revela uma baixa qualidade e um baixo índice de confiança nestes artigos. Esta cotação dos resultados encontra-se demonstrada na **Tabela 4**.

**Tabela 4** | Risco de viés de revisões sistemáticas (ferramenta AMSTAR 2).

Author/Year	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Overall
Calcia et al. (2021)	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	CRITICALLY LOW
Dawoud et al. (2021)	N	PY	N	PY	Y	N	PY	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	LOW
Hua et al. (2021)	Y	PY	Y	Y	N	Y	PY	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	MODERATE
Miziara et al. (2021)	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	PY	N	Y	N	N	N	N	Y	Y	CRITICALLY LOW
Andrade et al. (2019)	Y	PY	Y	PY	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LOW
Manfredi et al. (2019)	Y	PY	N	PY	N	N	N	PY	N	N	N	N	N	Y	Y	N	CRITICALLY LOW
Ockerman et al. (2019)	N	Y	Y	PY	Y	Y	PY	PY	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH
Villanueva et al. (2019)	Y	PY	Y	PY	Y	Y	PY	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	HIGH
Zabojszcz et al. (2019)	Y	N	Y	PY	Y	N	PY	PY	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	CRITICALLY LOW
Li et al. (2018)	N	PY	Y	PY	Y	N	Y	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	MODERATE
Madelay & Duane (2018)	Y	PY	Y	Y	Y	Y	PY	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N	LOW
Muñoz-Corcuera et al. (2016)	Y	N	N	PY	N	N	PY	N	N	N	N	N	N	N	N	N	CRITICALLY LOW
Kämmerer et al. (2015)	Y	PY	N	PY	N	N	Y	PY	N	N	N	N	N	Y	N	N	CRITICALLY LOW
Weltman et al. (2015)	N	PY	Y	PY	Y	N	PY	PY	PY	N	N	N	Y	N	N	N	LOW
Madrid & Sanz (2009)	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	Y	LOW
Nematullah et al. (2009)	N	PY	Y	PY	Y	Y	PY	N	N	N	Y	N	Y	Y	N	N	CRITICALLY LOW
Aframian et al. (2007)	N	PY	Y	PY	N	N	N	PY	N	N	N	N	N	N	N	N	CRITICALLY LOW

N – No; PY -Partially Yes; Y – Yes.

## **4. Síntese de resultados**

### **4.1. Risco de hemorragia intra e pós-operatória em cirurgia oral**

Apesar dos vários benefícios dos antiagregantes plaquetários, não se pode ignorar que estes fármacos podem aumentar o risco de hemorragia intra ou pós-operatória (Li et al., 2019).

Os estudos analisados mostraram um aumento do risco de hemorragia (RR, 2,30; 95% CI, 1,25-4,24  $p = 0,37$  I = 7%) quando os implantes foram colocados na presença de terapêutica anticoagulante, mas estes eventos hemorrágicos não foram clinicamente significativos (Dawoud et al., 2021).

Também se verificou que, em comparação com a varfarina, o risco de hemorragia na terapêutica com Dabigatrano, é maior quando o paciente é submetido a um procedimento cirúrgico (Munoz-Corcuera et al., 2016).

As consequências de um risco potencial de hemorragia durante uma exodontia, mitigadas por meios de controlo hemostático local, são menos impactantes do que o risco de trombose aguda do stent, que está fortemente associada à interrupção da DAPT e pode tornar-se fatal (Zabojszcz et al., 2019).

Os resultados de RCTs e CCTs demonstram que os doentes a fazer TAC (INR 2-4) que não interrompem a medicação não têm um risco hemorrágico pós-operatório significativamente maior do que os doentes que não fazem TAC. Os resultados de RCTs e CCT demonstram que os doentes a fazer TAC (INR 2-4) que não a interrompem, não têm um risco maior de hemorragia pós-operatória do que do que os doentes a fazer TAC que descontinuaram a medicação (Madrid & Sanz, 2009).

Os resultados da primeira revisão que comparou os resultados das hemorragias após a extração dentária em pacientes em que a terapêutica com DOACS não foi interrompida indicam que os pacientes em causa podem ter um risco reduzido de hemorragia. As evidências atuais são de qualidade muito baixa e deve ser interpretada com cautela (Hua et al., 2021).

A continuação da dose regular da terapêutica com varfarina não parece resultar num risco aumentado de hemorragia em comparação com a interrupção ou modificação da dose de varfarina em doentes submetidos a pequenos procedimentos dentários (Nematullah, 2009).

Algumas revisões sistemáticas indicaram que não há diferença no risco de sangramento entre pacientes que interrompem e aqueles que mantêm a terapia anticoagulante antes de serem submetidos a procedimentos cirúrgicos, o que corrobora os achados do presente estudo (Andrade et al., 2019).

#### **4.2. Interrupção da terapêutica anticoagulante e/ou antiagregante e o risco de episódios tromboembólicos**

As cirurgias orais menos invasivas podem ser efetuadas com segurança em doentes com terapêutica antiagregante ou anticoagulante sem alteração ou interrupção da mesma. No entanto uma vez que estes doentes tendem a sangrar mais durante os procedimentos, recomenda-se vivamente a utilização de medidas hemostáticas locais (Calcina et al., 2021).

Uma suspensão dos inibidores da vitamina K durante 2 dias pode aumentar o risco de um evento tromboembólico de 0,02 a 1 % (Kämmerer et al., 2015).

Em doentes de alto risco, a necessidade de prevenir um episódio tromboembólico deve ditar a decisão de interrupção, independentemente do risco de hemorragia, especialmente em cirurgia oral menor, como a colocação de implantes dentários (Madrid & Sanz, 2009).

Embora a interrupção da terapêutica anticoagulante no pré-operatório diminua o risco de hemorragia, também aumenta o risco de episódios tromboembólicos (Dawoud et al., 2021).

Visto que o risco de eventos tromboembólicos como resultado da descontinuação da terapêutica antitrombótica é maior do que o risco de hemorragia grave em cirurgias orais, a interrupção, ou mesmo a mudança de regime destes medicamentos, não está indicada (Miziara et al., 2021).

Os resultados individuais de cada estudo analisado não são suficientemente fortes para favorecer a suspensão da terapêutica antiagregante antes de procedimentos orais, porque os intervalos de confiança dos estudos incluídos são demasiado amplos (Villanueva et al., 2018).

A literatura analisada revelou a presença de eventos tromboembólicos após descontinuação da TAC para se proceder a extrações, embora o risco seja geralmente baixo (Madeley & Duane, 2018).

Foram registados em vários estudos eventos tromboembólicos de gravidade variável (fatais ou não fatais) após a suspensão da terapêutica com varfarina durante um curto período de tempo (Weltman et al., 2015).

### **4.3. Utilização de medidas hemostáticas locais**

As medidas hemostáticas locais foram capazes de controlar todas as hemorragias e não ocorreram eventos letais. Por conseguinte, a interrupção da dupla antiagregação plaquetária (DAPT) não é aconselhada antes de uma cirurgia oral menor (Ockerman et al., 2020).

Nos estudos clínicos incluídos nesta revisão, medidas hemostáticas locais simples, como gaze embebida em ácido tranexâmico, para hemostasia pós-operatória, apresentaram resultados efetivos (Miziara et al., 2021).

Neste estudo, os eventos hemorrágicos pós-operatórios foram controlados apenas com medidas hemostáticas locais: colutórios de ácido tranexâmico, esponjas de gelatina e esponjas de celulose. Todos os métodos foram eficazes no controlo da hemorragia (Madrid & Sanz, 2009).

Para os doentes em TAG, a utilização por um período de 2 dias de colutório pós-operatório com ácido tranexâmico a 4,8% é benéfica para obter uma hemóstase adequada após procedimentos simples de cirurgia oral. Uma vez que o benefício para os doentes (prevenção de hemorragias pós-operatórias) ultrapassa claramente qualquer risco, esta é uma recomendação de Classe I. Esta recomendação é apoiada por múltiplos RCTs; por conseguinte, baseia-se no Nível de Evidência A (Aframian et al., 2007).

Devido ao facto das hemorragias pós-operatórias serem um risco associado a qualquer procedimento oral invasivo, não obstante do uso de DOACs ou da sua suspensão, devem ser desenvolvidos e validados protocolos intra e pós-operatórios para alcançar hemóstase com medidas locais em pacientes com estas terapêuticas (Manfredi et al., 2019).

#### **4.4. Método de análise**

Dos estudos analisados, sete, Aframian et al. (2007), Kämmerer et al. (2015), Madelay & Duane (2018), Madrid & Sanz (2009), Miziara et al. (2021) Munoz-Corcuera et al. (2016) e Weltman et al. (2015), são revisões sistemáticas. Dez estudos, Andrade et al. (2019), Calcia et al. (2021), Dawoud et al. (2021) Hua et al. (2021), Li et al. (2018), Manfredi et al. (2019), Nematullah et al. (2009), Ockerman et al. (2019), Villanueva et al. (2019), e Zabojszcz et al. (2019), são revisões sistemáticas e/ou meta-análises.

**Tabela 5** | Características das Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises incluídas.

Autor	Método de Análise	Ferramenta de Qualidade Metodológica	Conclusões	AMSTAR
Calcina et al. (2021)	RS-MA	n/d	Não foram observadas diferenças significativas em todos os estudos relativamente ao resultado, e a hemorragia intra e pós-operatória foram semelhantes entre os pacientes que descontinuaram e não descontinuaram a medicação.	Criticamente Baixo
Dawoud et al. (2021)	RS-MA	ROBINS-1	A decisão de descontinuar os anticoagulantes antes da cirurgia de implantes dentários deve considerar os factores do paciente e da cirurgia, devendo o clínico efetuar uma avaliação do risco-benefício.	Baixo
Hua et al. (2021)	RS-MA	ROBINS-1	Os resultados da revisão que compara os resultados da hemorragia após a extração dentária extração dentária em pacientes em tratamento ininterrupto com DOAC ou AVK indicam que os pacientes em tratamento com DOAC podem ter um risco reduzido de hemorragia. As evidências atuais são de qualidade muito baixa e devem ser interpretadas com cautela.	Moderado
Miziara et al. (2021)	RS	NOS	Dentro das limitações deste estudo, podemos sugerir que o risco de hemorragia grave em pacientes a fazer terapêutica antitrombótica, submetidos à colocação de implantes é muito baixo, fruto de nove eventos hemorrágicos moderados em 317 procedimentos cirúrgicos. Portanto, a interrupção da medicação e a alteração do regime de tratamento antitrombótico não está indicada. Medidas locais são suficientes para o controlo hemostático. São necessários mais estudos clínicos prospetivos para confirmar os nossos resultados.	Criticamente Baixo
Andrade et al. (2019)	RS-MA	GRADE	Os resultados desta análise indicam que não há evidência de um maior risco de hemorragia, em pacientes a fazer terapêutica anticoagulante oral quando submetidos a procedimentos dentários cirúrgicos, no entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela e elaborados novos estudos sobre o assunto.	Baixo

AVK – Antagonistas da vitamina K; DOAC – Direct oral anticoagulant; GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; MA – Meta-análise; N/d – Não disponível; NOS - Newcastle-Ottawa Scale; RS – Revisão sistemática; ROBINS-I - Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions.

Tabela 5 | Continuação.

Autor	Método de Análise	Ferramenta de Qualidade Metodológica	Conclusões	AMSTAR
Manfredi et al. (2019)	RS-MA	NOS	Esta revisão não encontrou diferenças importantes nos eventos hemorrágicos entre os pacientes que continuaram e os que interromperam a terapia com DOAC, bem como, nenhum evento tromboembólico em nenhum dos grupos de pacientes. Dentro dos limites desta revisão, parece claro que a descontinuação da terapia com DOAC não é indicada antes de procedimentos orais invasivos.	Criticamente Baixo
Ockerman et al. (2019)	RS-MA	n/d	Concluiu-se, que é aconselhável continuar a terapêutica antiagregante dupla antes de cirurgias orais menores como exodontias, e aplicar pelo menos gaze e suturas para evitar hemorragias. Outras medidas hemostáticas, tais como esponjas hemostáticas e ácido tranexâmico, podem ser aplicadas para prevenir hemorragias e para gerir eventos hemorrágicos inesperados.	Alto
Villanueva et al. (2019)	RS-MA	GRADE	De acordo com estes resultados, e uma vez que a hemorragia é uma complicação controlável, não parece razoável comprometer a TAC, colocando o doente em risco de um evento trombótico e a sua elevada morbidade inerente, que não é comparável em termos de gravidade e controlabilidade aos eventos hemorrágicos anteriores.	Alto
Zabojszcz et al. (2019)	RS-MA	n/d	As exodontias que seguem protocolos de procedimento rigorosos em doentes sob terapêutica antiagregante plaquetária dupla com clopidogrel e ácido acetilsalicílico (AAS) estão associadas a um risco adicional de complicações hemorrágicas locais imediatas.	Criticamente Baixo
Li et al. (2018)	RS-MA	NOS	Nos estudos atuais, a hemorragia pós-operatória é exacerbada com a DAPT, mas pode ser controlada através da melhoria dos métodos hemostáticos. Recomendamos a continuação da terapêutica antiagregante dupla a longo prazo antes da extração dentária.	Moderado

AAS – Ácido acetilsalicílico; DOAC – Direct oral anticoagulant; GRADE Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; MA – Meta-análise; NOS - Newcastle-Ottawa Scale RS – Revisão sistemática TAC – Terapêutica anticoagulante.

**Tabela 5** | Continuação.

Autor	Método de Análise	Ferramenta de Qualidade Metodológica	Conclusões	AMSTAR
Madelay & Duane (2018)	RS	n/a	De acordo com a literatura atual disponível sobre os resultados deste estudo sugerem que os pacientes que que continuam a TAC durante a extração dentária não têm uma incidência maior de hemorragia pós-operatória após a extração dentária em comparação com os pacientes que interrompem a TAC.	Baixo
Muñoz-Corcuera et al. (2016)	RS	Cochrane	Atualmente, não existe consenso sobre o procedimento a seguir em doentes a tomar dabigatrano. No entanto, todos os autores concordam em tratar cada caso individualmente de acordo com o risco de embolia, hemorragia pós-operatória e função renal. Além disso, é necessário efetuar intervenções minimamente invasivas e tomar as medidas anti-hemorrágicas locais adequadas.	Criticamente Baixo
Kämmerer et al. (2015)	RS	n/a	O risco de tromboembolismo potencialmente fatal devido à interrupção da terapêutica anticoagulante supera o risco de episódios de hemorragia pós-operatória. Procedimentos de cirurgia oral menor, como extrações de dentes e colocação de implantes dentários em doentes com terapêutica DOAC e inibidores da vitamina K podem ser efetuados com segurança se a terapêutica anticoagulante estiver dentro do intervalo de segurança e se forem utilizadas medidas hemostáticas locais.	Criticamente Baixo
Weltman et al. (2015)	RS	Cochrane	Os doentes com um INR dentro do intervalo terapêutico podem continuar a tomar com segurança a dose regular de varfarina antes de exodontias. Não existem provas para apoiar ou rejeitar a superioridade dos agentes hemostáticos locais em relação à interrupção da varfarina.	Baixo

DOAC – Direct oral anticoagulant; INR – International normalized ratio; RS – Revisão sistemática TAC – Terapêutica anticoagulante.

Tabela 5 | Continuação.

Autor	Método de Análise	Ferramenta de Qualidade Metodológica	Conclusões	AMSTAR
Madrid & Sanz (2009)	RS	n/a	Os doentes com terapêuticas AVK (INR 2-4) que não interrompem a medicação AC não têm um risco significativamente mais elevado de hemorragia pós-operatória do que os doentes sem terapêutica AVK e também não têm um risco mais elevado de hemorragia pós-operatória do que os doentes com terapêutica AVK que descontinuem a medicação. Em doentes com terapêutica AVK (INR 2-4) sem descontinuação, os agentes hemostáticos tópicos foram eficazes na prevenção da hemorragia pós-operatória. A descontinuação da terapêutica AVK não é recomendada para cirurgia oral menor, como extração de um único dente ou colocação de implantes, desde que não envolva enxertos ósseos autógenos, retalhos extensos ou preparações de osteotomia que se estendam para fora do envelope ósseo. As evidências não sustentam que a colocação de implantes dentários em doentes a fazer terapêutica AVK seja contraindicada.	Baixo
Nematullah et al. (2009)	RS-MA	n/a	A continuação da dose regular da terapêutica com varfarina não parece estar relacionada com um risco acrescido de hemorragia em comparação com a interrupção ou modificação da dose de varfarina em doentes submetidos a pequenos procedimentos dentários.	Criticamente Baixo
Aframian et al. (2007)	RS	n/a	Para pacientes dentro da faixa terapêutica de INR inferior ou igual a 3,5, a terapia com varfarina não precisa de ser modificada ou descontinuada para exodontia dentárias simples. No entanto, o critério do médico, a experiência, a formação e a acessibilidade a estratégias adequadas de controlo de hemorragias são todos componentes importantes em qualquer decisão de tratamento. Os doentes com INR superior a 3,5 devem ser encaminhados para o seu médico assistente para consideração de um possível ajuste de dose para procedimentos significativamente invasivos.	Criticamente Baixo

AVK – Antagonista da vitamina K; INR – International normalized ratio; MA – Meta-Análise; RS – Revisão sistemática.



## IV. DISCUSSÃO

Esta Revisão Umbrella visa sintetizar, sistematicamente, o que existe de evidência científica sobre a manutenção ou interrupção da terapêutica anticoagulante e/ou antiagregante plaquetária em pacientes sujeitos a cirurgias orais e as ramificações inerentes a esta temática, nomeadamente, os riscos de hemorragias e o seu controlo e/ou mitigação. O motivo para a realização de uma revisão Umbrella prende-se com vários fatores. Entre os quais podemos destacar o aumento da longevidade dos pacientes e um aumento associado da medicação anticoagulante e/ou antiagregante, o desenvolvimento de novos fármacos e de novas combinações terapêuticas, e por fim, mas não menos importante, a necessidade de formação clínica para lidar com as alterações, quer dos pacientes, quer das terapêuticas em constante evolução.

Os resultados obtidos, como já foi referido previamente, são de alguma heterogeneidade no que diz respeito à evidência científica quando confrontados com uma avaliação de qualidade metodológica (AMSTAR2), o que não permite uma conclusão linear. Contudo, em todos os 17 artigos, existe um fio condutor comum que remete para o reconhecimento dos possíveis episódios tromboembólicos como uma complicação mais grave para a saúde do paciente do que a necessidade de medidas de controlo hemostático local. A falta de estudos realizados com critérios homogêneos, populações relevantes e metodologias apropriadas faz descer drasticamente os níveis de evidência de alguns artigos.

Devido à localização anatómica especial da cavidade oral, uma hemorragia pós-cirúrgica grave pode ter consequências severas, incluindo obstrução das vias respiratórias superiores com risco de vida, disfagia ou trismo pós-operatório (Shi et al., 2017).

No que diz respeito ao aumento do risco hemorrágico durante um procedimento cirúrgico na cavidade oral, em pacientes com uma terapêutica anticoagulante e /ou antiagregante plaquetária, os estudos são heterogêneos, dividindo-se entre os que advogam que não existe alteração do risco de hemorragia (Madelay & Duane, 2018; Madrid & Sanz, 2009; Nematullah et al., 2009; Zabojszcz et al. 2019) e os que por outro lado postulam que esta alteração existe (Calcia et al., 2021; Dawoud et al., 2021; Li et al., 2018; Madrid & Sanz, 2009; Muñoz-Corcuera 2016;; Ockerman et al., 2019).

Esta discrepância nos resultados dá a entender que são necessários mais estudos e com um nível de evidência mais elevado para de facto podermos tirar conclusões fundamentadas cientificamente. Estes estudos devem ter em conta a diversidade de terapias existentes e as possíveis interações medicamentosas que possam surgir, bem como eventuais comorbilidades associadas a alterações da coagulação. Podemos, contudo, constatar que os estudos mais recentes, e que por consequência contemplam as terapêuticas mais atuais, referem um aumento do risco de hemorragias, com particular ênfase nas terapias concomitantes como, por exemplo, uma terapêutica antiagregante dupla (Ockerman et al., 2019).

O facto de a potencial gravidade de um episódio tromboembólico se sobrepor à possibilidade de uma ocorrência hemorrágica passível de controlo local foi talvez o fator descrito que apresentou maior concordância entre os estudos analisados. Porém a discrepância nos níveis de evidência não nos permite suportar esta premissa com confiança (Aframian et al., 2007; Dawoud et al., 2021; Kämmerer et al. 2015; Madrid & Sanz, 2009; Miziara et al., 2021; Nematullah et al., 2009; Ockerman et al., 2019; Villanueva et al., 2019; Weltman et al., 2015).

Existe atualmente uma panóplia de meios de controlo hemostático local. Podemos sempre recorrer a técnicas mais elementares como a compressão local, o uso de esponjas hemostáticas reabsorvíveis, a aplicação local de ácido tranexâmico (TXA), a utilização de esponjas de oxixelulose, bem como a técnicas cirúrgicas como as suturas e/ou à eventual laqueação de vasos afetados (Lockhart et al., 2003).

Os estudos analisados referenciam a importância dos meios hemostáticos locais como uma salvaguarda no processo de decisão clínica e da avaliação de risco nos procedimentos cirúrgicos na cavidade oral (Aframian et al., 2007; Andrade et al., 2021; Calcia et al., 2021; Dawoud et al., 2021; Hua et al., 2021; Li et al., 2018; Kämmerer et al., 2015; Madrid & Sanz, 2009; Manfredi et al., 2019; Miziara et al., 2021; Muñoz-Corcuera et al., 2016; Ockerman et al., 2019; Weltman et al., 2015). Contudo, após cuidada análise dos mesmos, verificamos uma vez mais a necessidade de elaboração de novos estudos com um maior critério de qualidade e de evidência científica.

## **1. Limitações deste estudo**

Existe a necessidade de elaborar estudos prospectivos que procedam a uma adequada caracterização da população alvo, como por exemplo, género, idade, patologias associadas, terapêuticas em curso, bem como um desenho criterioso de métodos de avaliação e categorização dos procedimentos cirúrgicos e do grau de risco associado. Deve estar patente na amostra em estudo uma representação da população em geral (consultórios privados, faculdades de medicina dentária e também hospitais). Devido ao aumento previsível da esperança média de vida e à multiplicação exponencial da utilização de fármacos para terapêuticas anticoagulantes e/ou antiagregantes, a adoção dos critérios de diagnóstico por parte dos clínicos deve ser uniforme, comparável e baseada numa elevada qualidade de evidência científica dos mesmos. Os critérios de diagnóstico devem ser uniformemente adotados pelos clínicos com base em critérios de elevada qualidade de evidência científica, traduzindo-se em estudos de qualidade relevante nos campos metodológicos, qualitativos e da redução do risco de viés. Todas estas propostas visam criar fundamentos sólidos para a elaboração de normas de orientação clínicas suportadas por altos níveis de evidência científica que beneficiem e protejam tanto os pacientes como clínicos.



## **V. CONCLUSÃO**

O constante aumento da população mundial, da sua expectativa de vida, do desenvolvimento de novos fármacos e de novas terapêuticas anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetárias, coloca constantes desafios aos médicos dentistas. A articulação com outras especialidades médicas, nomeadamente a cardiologia e a medicina geral e familiar, deve ser estabelecida de forma clara e inequívoca aquando da tomada de decisões que digam respeito à interrupção ou à manutenção de terapêuticas anticoagulantes e/ou antiagregantes. As conclusões retiradas dos estudos estão intrinsecamente ligadas à qualidade dos mesmos, e neste campo é necessário elaborar mais e melhores estudos, controlados e prospetivos, numa linha de orientação proposta neste estudo.

No âmbito da fiabilidade das conclusões inferidas dos resultados dos estudos analisados e devido a uma elevada heterogeneidade dos níveis de evidência não nos é possível advogar taxativamente a interrupção ou a manutenção das terapêuticas em questão, mas as provas e as recomendações subsequentes apontam todas apontam na mesma direção: não interromper a TAC, nem mesmo as terapias antiagregantes plaquetárias duplas, em procedimentos cirúrgicos orais moderadamente invasivos e de extensão limitada.



## VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abo-Salem, E., & Becker, R. C. (2016). Reversal of novel oral anticoagulants. *Current Opinion in Pharmacology*, 27, 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.02.008>

Aframian, D. J., Lalla, R. V., & Peterson, D. E. (2007). Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103, S45.e1-S45.e11. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.011>

Agency, E. M. (2020). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-direct-oral-anticoagulants-doacs\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-direct-oral-anticoagulants-doacs_en.pdf)

Ammollo, C. T., Semeraro, F., Incampo, F., Semeraro, N., & Colucci, M. (2010). Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(4), 790–798. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03739.x>

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, 866. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00866>

Aronis, K. N., & Hylek, E. M. (2018). Evidence Gaps in the Era of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *Journal of the American Heart Association*, 7(3), e007338. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007338>

Bosch, N. A., Cimini, J., & Walkey, A. J. (2018). Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*, 154(6), 1424–1434. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.040>

Calcia, T. B. B., Oballe, H. J. R., De Oliveira Silva, A. M., Friedrich, S. A., & Muniz, F. W. M. G. (2021). Is alteration in single drug anticoagulant/antiplatelet regimen necessary in

patients who need minor oral surgery? A systematic review with meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 25(6), 3369–3381. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03882-z>

Chaturvedi, S., Brodsky, R. A., & McCrae, K. R. (2019). Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 10, 449. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00449>

Chaudhry, R., Miao, J. H., & Rehman, A. (2021). *Physiology, Cardiovascular*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630249/>

Conway, S. E., Hwang, A. Y., Ponte, C. D., & Gums, J. G. (2017). Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(2), 236–248. <https://doi.org/10.1002/phar.1884>

Dalmau Llorca, M. R., Aguilar Martín, C., Carrasco-Querol, N., Hernández Rojas, Z., Forcadell Drago, E., Rodríguez Cumplido, D., Castro Blanco, E., Gonçalves, A. Q., & Fernández-Sáez, J. (2021). Anticoagulation Control with Acenocoumarol or Warfarin in Non-Valvular Atrial Fibrillation in Primary Care (Fantas-TIC Study). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 5700. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115700>

Danziger, J. (2008). Vitamin K-dependent Proteins, Warfarin, and Vascular Calcification. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(5), 1504–1510. <https://doi.org/10.2215/CJN.00770208>

Dawoud, B. E. S., Kent, S., Tabbenor, O., George, P., & Dhanda, J. (2021). Dental implants and risk of bleeding in patients on oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00364-5>

Dental , S. (2022, March). *Clinical Effectiveness Programme*. Sdcep.org. <https://www.sdcep.org.uk/media/ypnl2cpz/sdcep-management-of-dentalpatients-taking-anticoagulants-or-antiplatelet-drugs-2nd-edition.pdf>

Di Nisio, M., Van Es, N., & Büller, H. R. (2016). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*, 388(10063), 3060–3073. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30514-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30514-1)

Donaldson, C., & Harrington, D. (2017). Therapeutic warfarin use and the extrahepatic functions of vitamin K-dependent proteins. *British Journal of Biomedical Science*, 74(4), 163–169. <https://doi.org/10.1080/09674845.2017.1336854>

Dorgalaleh, A., Favaloro, E. J., Bahraini, M., & Rad, F. (2021). Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(1), 21–28. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13349>

Dunois, C. (2021). Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines*, 9(5), 445. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050445>

Essien, E.-O., Rali, P., & Mathai, S. C. (2019). Pulmonary Embolism. *Medical Clinics of North America*, 103(3), 549–564. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.013>

Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., ... Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>

Grover, S. P., & Mackman, N. (2019). Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis: Insights From Animal Models. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(3), 331–338. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312130>

Halton, J., Picard, A.-C., Harper, R., Huang, F., Brueckmann, M., Gropper, S., Maas, H., Tartakovsky, I., Nurmeev, I., Mitchell, L., Brandão, L., Chalmers, E., & Albisetti, M. (2017). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Dabigatran Etextilate Oral Liquid Formulation in Infants with Venous Thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(11), 2168–2175. <https://doi.org/10.1160/TH17-06-0429>

Hanley, J. P. (2004). Warfarin reversal. *Journal of Clinical Pathology*, 57(11), 1132–1139. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.008904>

Harker, L. A., & Kadatz, R. A. (1983). Mechanism of action of dipyridamole. *Thrombosis research. Supplement*, 4, 39–46. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(83\)90356-0](https://doi.org/10.1016/0049-3848(83)90356-0)

Hashemzadeh, M., Furukawa, M., Goldsberry, S., & Movahed, M. R. (2008). *Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: A review*. 13(4).

Hollingsworth, S. J., Dialysis, M., & Barker, S. G. E. (2001). ««Long Haul»» Flight and Deep Vein Thrombosis: A Model to Help Investigate the Benefit of Aspirin and Below-knee Compression Stockings. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 22(5), 456–462. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1487>

Hoole, S. P., & Bambrough, P. (2020). Recent advances in percutaneous coronary intervention. *Heart*, 106(18), 1380–1386. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315707>

Hua, W., Huang, Z., & Huang, Z. (2021). Bleeding Outcomes After Dental Extraction in Patients Under Direct-Acting Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 702057. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.702057>

Ibáñez, L., Sabaté, M., Vidal, X., Ballarin, E., Rottenkolber, M., Schmiedl, S., Heeke, A., Huerta, C., Martin Merino, E., Montero, D., Leon-Muñoz, L. M., Gasse, C., Moore, N., Droz, C., Lassalle, R., Aakjaer, M., Andersen, M., De Bruin, M. L., Groenwold, R., van den Ham, H. A., ... Gardarsdottir, H. (2019). Incidence of direct oral anticoagulant use in patients with nonvalvular atrial fibrillation and characteristics of users in 6 European countries (2008-2015): A cross-national drug utilization study. *British journal of clinical pharmacology*, 85(11), 2524–2539. <https://doi.org/10.1111/bcp.14071>

Ingelgård, A., Hollowell, J., Reddy, P., Gold, K., Tran, K., & Fitzmaurice, D. (2006). What are the barriers to warfarin use in atrial fibrillation?: Development of a questionnaire. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 21(3), 257–265. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-5633-2>

January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M., & Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical

Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 140(2). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>

Kämmerer, P. W., Frerich, B., Liese, J., Schiegnitz, E., & Al-Nawas, B. (2015). Oral surgery during therapy with anticoagulants—A systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 19(2), 171–180. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1366-3>

LaPelusa, A., & Dave, H. D. (2020). *Physiology, Hemostasis*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424847/>

Li, L., Zhang, W., Yang, Y., Zhao, L., Zhou, X., & Zhang, J. (2019). Dental management of patient with dual antiplatelet therapy: A meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 23(4), 1615–1623. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2591-y>

Linhardt, R. J. (2016). Heparin and anticoagulation. *Frontiers in Bioscience*, 21(7), 1372–1392. <https://doi.org/10.2741/4462>

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

Lu, G., DeGuzman, F. R., Lakhota, S., Hollenbach, S. J., Phillips, D. R., & Sinha, U. (2008). Recombinant Antidote for Reversal of Anticoagulation by Factor Xa Inhibitors. *Blood*, 112(11), 983–983. <https://doi.org/10.1182/blood.V112.11.983.983>

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>

Madeley, E., & Duane, B. (2018). Oral anticoagulant therapy and tooth extraction, does the evidence support drug holidays?: Question: What is the bleeding risk of patients discontinuing oral anticoagulant therapy while undergoing dental extractions? *Evidence-Based Dentistry*, 19(2), 53–54. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401308>

Madrid, C., & Sanz, M. (2009). What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20, 96–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01770.x>

Mamas, M. A., Batson, S., Pollock, K. G., Grundy, S., Matthew, A., Chapman, C., Manuel, J. A., Farooqui, U., & Mitchell, S. A. (2022). Meta-Analysis Comparing Apixaban Versus Rivaroxaban for Management of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 166, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.11.021>

Manfredi, M., Dave, B., Percudani, D., Christoforou, J., Karasneh, J., Diz Dios, P., Glick, M., Kumar, N., Lockhart, P. B., & Patton, L. L. (2019). World workshop on oral medicine VII: Direct anticoagulant agents management for invasive oral procedures: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 25(S1), 157–173. <https://doi.org/10.1111/odi.13086>

Miziara, L. N. B., Sendyk, W. R., Ortega, K. L., Gallottini, M., Sendyk, D. I., & Martins, F. (2021). Risk of Bleeding during Implant Surgery in Patients Taking Antithrombotics: A Systematic Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 47(06), 702–708. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722845>

Munoz-Corcuera, M., Ramirez-Martinez-Acitores, L., Lopez-Pintor, R., Casanas-Gil, E., & Hernandez-Vallejo, G. (2016). Dabigatran: A new oral anticoagulant. Guidelines to follow in oral surgery procedures. A systematic review of the literature. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.21202>

Navar, A. M., Kolkailah, A. A., Overton, R., Shah, N. P., Rousseau, J. F., Flaker, G. C., Pignone, M. P., & Peterson, E. D. (2022). Trends in Oral Anticoagulant Use Among 436 864 Patients With Atrial Fibrillation in Community Practice, 2011 to 2020. *Journal of the American Heart Association*, 11(22), e026723. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026723>

Nematullah, A. (2009). *Dental Surgery for Patients on Anticoagulant Therapy with Warfarin: A Systematic Review and Meta-analysis*. 75(1).

Ockerman, A., Bornstein, M. M., Leung, Y. Y., Li, S. K. Y., Politis, C., & Jacobs, R. (2020). Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: A

systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(1), 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.06.002>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), 515–523. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>

Periayah, M. H., Halim, A. S., & Saad, A. Z. M. (2016). Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. . . *Volume*, 11(4).

Perzborn, E., Strassburger, J., Wilmen, A., Pohlmann, J., Roehrig, S., Schlemmer, K.-H., & Straub, A. (2005). In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—An oral, direct Factor Xa inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(3), 514–521. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x>

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>

Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., De Vos, C. B., Crijns, H. J. G. M., & Lip, G. Y. H. (2010). A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*, 138(5), 1093–1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>

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>

Rose, D. K., & Bar, B. (2018). Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(8), 2049–2058.

Rosenberg, R. D., & Rosenberg, J. S. (1984). Natural anticoagulant mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*, 74(1), 1–6. <https://doi.org/10.1172/JCI111389>

Scantlebury, D. C., Kattah, A. G., Weissgerber, T. L., Agarwal, S., Mielke, M. M., Weaver, A. L., Vaughan, L. E., Henkin, S., Zimmerman, K., Miller, V. M., White, W. M., Hayes, S. N., & Garovic, V. D. (2018). Impact of a History of Hypertension in Pregnancy on Later Diagnosis of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 7(10). <https://doi.org/10.1161/jaha.117.007584>

Shi, Q., Xu, J., Zhang, T., Zhang, B., & Liu, H. (2017). Post-operative Bleeding Risk in Dental Surgery for Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Meta-analysis of Observational Studies. *Frontiers in Pharmacology*, 08. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00058>

Smith, S. A., Travers, R. J., & Morrissey, J. H. (2015). How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 50(4), 326–336. <https://doi.org/10.3109/10409238.2015.1050550>

Stacy, Z., & Richter, S. (2017). Practical Considerations for the Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 23(1), 5–19. <https://doi.org/10.1177/1076029616634886>

Van Diermen, D. E., Van Der Waal, I., & Hoogstraten, J. (2013). Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(6), 709–716. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.07.026>

Villanueva, J., Salazar, J., Alarcon, A., Araya, I., Yanine, N., Domancic, S., & Carrasco-Labra, A. (2018). Antiplatelet therapy in patients undergoing oral surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.22708>

Warner, T. D., Nylander, S., & Whatling, C. (2011). *Antiplatelet therapy: Cyclooxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual antiplatelet therapy*.

Weltman, N. J., Al-Attar, Y., Cheung, J., Duncan, D. P., Katchky, A., Azarpazhooh, A., & Abrahamyan, L. (2015). MANAGEMENT OF DENTAL EXTRACTIONS IN PATIENTS TAKING WARFARIN AS ANTICOAGULANT TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW. *Journal (Canadian Dental Association)*, 81, f20.

Wang, P., Chi, L., Zhang, Z., Zhao, H., Zhang, F., & Linhardt, R. J. (2022). Heparin: An old drug for new clinical applications. *Carbohydrate Polymers*, 295, 119818. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119818>

Yan, S., Li, Q., Xia, Z., Yan, S., Wei, Y., Hong, K., Wu, Y., Li, J., & Cheng, X. (2019). Risk factors of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation patients with low CHA2DS2-VASc score. *Medicine*, 98(8), e14549. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014549>

Zabojszcz, M., Malinowski, K. P., Janion-Sadowska, A., Lillis, T., Ziakas, A., Sławska, A., Janion, M., & Siudak, Z. (2019). Safety of dental extractions in patients on dual antiplatelet therapy – a meta-analysis. *Advances in Interventional Cardiology*, 15(1), 68–73. <https://doi.org/10.5114/aic.2019.83773>

Zheng, J.-Y., Li, D.-T., Qiu, Y.-G., Huang, Y.-X., Xu, Z.-M., Zhao, L., Chen, Y., Cao, Y., Tang, Y.-D., Guo, C.-J., Ma, Z.-M., Wu, Y.-Q., Jiao, Y., & Li, T.-C. (2022). CHA2DS2-VASc score as a prognostic indicator in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 52(4), 1103–1110. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5413>