

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES EM TERAPIA ANTICOAGULANTE**

Trabalho submetido por

**Pedro Alexandre Azevedo Alves**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**outubro de 2024**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES EM TERAPIA ANTICOAGULANTE**

Trabalho submetido por

**Pedro Alexandre Azevedo Alves**

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

Trabalho orientado por

**Prof. Doutor José Maria Cardoso**

**outubro de 2024**



## **Dedicatória**

Dedico este trabalho em memória dos meus queridos avós, cujos valores e ensinamentos sempre me inspiraram. Embora não estejam mais fisicamente presentes, o seu amor e sabedoria continuam a guiar-me.

Eternamente grato por tudo o que fizeram por mim.



## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria antes de mais de expressar a minha profunda gratidão a todos aqueles que, de diversas maneiras, contribuíram para a realização deste trabalho. Não teria sido possível sem o apoio, incentivo e orientação de um considerável número de pessoas, cujas contribuições foram inestimáveis ao longo do meu percurso académico.

Começo assim, por agradecer ao Prof. Doutor José Maria Cardoso por toda a dedicação e disponibilidade demonstradas, assim como os seus conhecimentos transmitidos que contribuíram em muito para a conclusão desta dissertação.

Aos meus pais, por todo o esforço, dedicação, devoção e glória. Pelos valores inculcados e por todo o apoio e amor incondicionais em toda a minha vida e em todo o meu trajeto académico, sem nunca me deixarem desistir.

À minha namorada Neuza, por todo o seu amor e carinho ao longo desta jornada. Obrigado por acreditares em mim e estares ao meu lado em cada etapa desta caminhada.

Um agradecimento especial à minha família e à família da minha namorada pela força e confiança depositadas em mim.

Não podia deixar de agradecer a todos os meus amigos mais queridos, principalmente aos amigos que fiz ao longo da minha vida académica, Alexandra, João, Leonardo, Micaela, Maryana, Sandro e Tânia pela amizade, pelo apoio inabalável e incentivo constante.

Por último gostaria de agradecer ao meu colega de box, José Walter de Oliveira, por todo o companheirismo, assim como pelos ensinamentos transmitidos ao longo deste último ano académico. Essenciais para a conclusão deste meu trajeto.



## RESUMO

A terapia anticoagulante é bastante usada para a prevenção de acontecimentos tromboembólicos como arritmias cardíacas, enfartes, embolias pulmonares, tromboses venosas profundas, entre outros.

Contudo estes medicamentos podem aumentar o risco de complicações hemorrágicas durante os procedimentos cirúrgicos, incluindo a cirurgia de colocação de implantes dentários. A gestão desses mesmos riscos é fundamental para o sucesso do procedimento e principalmente para a saúde do paciente.

A interrupção dos anticoagulantes pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos, mas por outro lado, a continuidade dos mesmos pode levar a complicações durante os procedimentos cirúrgicos. A decisão deve ser baseada numa avaliação de riscos e benefícios individualizada por parte do médico dentista e do hematologista.

A estabilidade primária dos implantes é crucial para o seu sucesso. A densidade óssea, o tipo de procedimento e manuseamento perioperatório influenciam a osteointegração.

Ajustes na técnica cirúrgica, continuidade ou não da medicação anticoagulante e monitorização constante são fundamentais para otimizar as taxas de sucesso e sobrevivência dos implantes dentários e minimizar o risco de complicações.

Esta dissertação abordará e discutirá a importância de protocolos clínicos específicos para este tipo de pacientes, debatendo a necessidade de uma colaboração interdisciplinar de forma a assegurar previsibilidade e ausência de complicações na cirurgia de colocação de implantes dentários.

Os implantes dentários são uma opção segura e de confiança para pacientes em terapia anticoagulante, desde que os protocolos clínicos adequados sejam seguidos.

**Palavras-Chave:** implantes dentários; anticoagulantes; osteointegração



## **ABSTARCT**

Anticoagulant therapy is commonly used to prevent thromboembolic events such as cardiac arrhythmias, heart attacks, pulmonary embolisms, deep vein thrombosis, among others.

However, these drugs can increase the risk of bleeding complications during surgical procedures, including dental implant surgery. Managing these risks is fundamental to the success of the procedure and, above all, to the patient's health.

Stopping anticoagulants can increase the risk of thromboembolic events but continuing them can lead to complications during surgical procedures. The decision must be based on an individualized risk-benefit assessment by the dentist and the hematologist.

The primary stability of implants is crucial to their success. Bone density, the type of procedure and perioperative handling influence osseointegration.

Adjustments in surgical technique, continuation or not of anticoagulant medication and constant monitoring are fundamental to optimizing the success and survival rates of dental implants and minimizing the risk of complications.

This dissertation will address and discuss the importance of specific clinical protocols for this type of patient, debating the need for interdisciplinary collaboration to ensure predictability and reduce complications in dental implant surgery.

Dental implants are a safe and reliable option for patients on anticoagulant therapy, if the appropriate clinical protocols are followed.

**Key-Words:** dental implants; anticoagulants; osseointegration



## ÍNDICE GERAL

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>11</b>
<b>I- INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>II – DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1 Hemóstase</b> .....	<b>17</b>
<b>1.2 COAGULAÇÃO</b> .....	<b>19</b>
1.2.1. Cascata de coagulação.....	19
1.2.2 Modelo atual da coagulação baseado nas superfícies celulares .....	23
1.2.3 Regulação da coagulação .....	25
<b>1.3 FIBRINÓLISE</b> .....	<b>26</b>
<b>1.4 TESTES LABORATORIAIS DA HEMOSTASE</b> .....	<b>27</b>
1.4.1 Tempo de Sangramento/Hemorragia .....	27
1.4.2 Tempo de Coagulação - TC .....	28
1.4.3 Tempo de Protrombina– TP .....	28
1.4.4 Tempo de Protombina Parcial Ativada – TTPa .....	28
1.4.5 Razão Normalizada Internacional – INR .....	29
<b>2. Terapia Anticoagulante</b> .....	<b>30</b>
2.1 Heparina .....	31
2.2 Anticoagulantes Orais Clássicos .....	32
2.3 Os Novos Anticoagulantes Orais .....	36
<b>3. Cirurgia de colocação de implantes e a anticoagulação</b> .....	<b>49</b>
3.1 Implantes dentários .....	49
3.2 Medidas pré-operatórias .....	52
3.3 Medidas Operatórias .....	60
3.4 Medidas pós-operatórias .....	64
3.5 Estudos Clínicos.....	66
<b>III- CONCLUSÃO</b> .....	<b>69</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>71</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Via extrínseca da coagulação sanguínea.....	20
<b>Figura 2</b> – Via intrínseca da coagulação sanguínea.....	22
<b>Figura 3</b> – Via comum da coagulação sanguínea.....	23
<b>Figura 4</b> – Fases do modelo atual da cascata de coagulação.....	24
<b>Figura 5</b> – Mecanismo de ação do dabigatrano.....	39
<b>Figura 6</b> – Prótese dentária.....	50



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Fatores de coagulação.....	19
<b>Tabela 2</b> – Vantagens e desvantagens dos anticoagulantes diretos.....	37
<b>Tabela 3</b> – Divisão do grau de risco tromboembólico.....	54
<b>Tabela 4</b> – Qualificação dos tratamentos dentários quanto ao seu risco hemorrágico.....	55
<b>Tabela 5</b> – AVK e medidas pré-operatórias.....	57
<b>Tabela 6</b> – Tempo de última dose de DOAC antes da intervenção cirúrgica.....	58
<b>Tabela 7</b> – Medidas pré-operatórias em procedimentos de elevado risco de hemorragia.....	59



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AINES** – Anti-Inflamatórios Orais Não Esteroides

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**AVK** – Antagonista da Vitamina K

**Ca<sup>2+</sup>** - Ião Cálcio

**CHADS** – CHADS<sub>2</sub> score

**CICr** – Clearance de Creatina

**CYP** – Isoenzimas do citocromo P-450

**DOACs** – Anticoagulantes Orais Diretos

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos

**FA**- Fibrilhação Atrial

**FDA** – Food and Drug Administration

**FT** – Fator Tecidual

**FvW** – Fator de Von Willebrand

**gp-P** – Glicoproteína P

**HBPM** – Heparina de baixo peso molecular

**HNF** – Heparina Não Fracionada

**INR** – Razão Normalizada Internacional

**IV** - Intravenoso

**MMP** – Metaloproteinases

**TC** – Tempo de Coagulação

**TEV** – Tromboembolismo venoso

**TFG** – Taxa de filtração glomerular

**TiO<sub>2</sub>** – Dióxido de titânio

**TP** – Tempo de Protrombina

**TVP** – Trombose Venosa Profunda

**t-PA** – Ativador do plasminogénio tecidual

**TTPa** – Tempo de Protrombina parcial ativada

**TS** – Tempo de Sangramento/hemorragia

**SDCEP** – Scottish Dental Effectiveness Programme

**u-PA** – Ativador do plasminogenio tipo uroquinase

## I- INTRODUÇÃO

A hemostasia é uma resposta fisiológica a um dano ocorrido nos vasos sanguíneos, através de um equilíbrio entre a hemóstase (formação de coágulo) e a fibrinólise (deterioração do coágulo) (Ria B. et al., 2017).

Os anticoagulantes são medicamentos que diminuem a capacidade do sangue de formar coágulos. A coagulação é um processo natural provocado por danos nos vasos sanguíneos provenientes de lesões ou tratamentos invasivos (SDCEP, 2022).

Os anticoagulantes são dos fármacos mais prescritos atualmente. Geralmente são prescritos a doentes com alto risco de embolia sistémica, pulmonar ou cerebral, estando mais expostos a complicações hemorrágicas (Chaushu, L. et al., 2023).

Até recentemente, os antagonistas da vitamina K eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis e a Varfarina continua a ser o anticoagulante oral mais prescrito. Contudo, este medicamento possui uma série de limitações como o curto intervalo terapêutico, sensibilidade à dieta, interações medicamentosas e constante necessidade de supervisão e ajuste constante de dose (Di Minno, A. et al., 2017).

Desde 2008, apareceram no mercado diversos anticoagulantes, os anticoagulantes orais diretos (DOACs). O Dabigatrano é um inibidor direto do fator de coagulação trombina. O Rivaroxabano (Xarelto) e o Edoxabano (Lixiana), por sua vez, inibem o fator Xa da cascata de coagulação (SDCEP, 2022).

O efeito dos medicamentos anticoagulantes é medido pela Razão Normalizada Internacional (INR). O INR é calculado a partir do rácio entre o Tempo de Protrombina (TP) do paciente e o TP de controlo, elevado á potência do valor do Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) (Kharma M., et al., 2015)

Com o aumento da esperança média de vida é previsível que a prevalência de doentes em terapia anticoagulante, recorrendo à consulta de Medicina Dentária, seja cada vez mais habitual (Mata A., et al., 2018).

Existe uma grande preocupação em torno dos pacientes anticoagulados em relação aos riscos e complicações hemorrágicas ou ocorrência de um episódio tromboembólico durante um tratamento dentário, principalmente em relação aos anticoagulantes antagonistas da vitamina K, devido às suas limitações descritas anteriormente (Pesse et al., 2018)

Segundo alguns autores para exodontias simples ou onde o risco de hemorragia esperado é mínimo, um INR menor que 4.0 é aceitável. Para procedimentos onde o sangramento esperado é moderado, como exodontias múltiplas ou extração de terceiros molares, o valor de INR deverá ser mais reduzido. Nas situações onde o sangramento expectável é maior, o INR deverá estar abaixo de 3.0. Quando o INR for maior que 5.0, não se deve efetuar qualquer tipo de cirurgia oral (Dantas A. et al., 2009).

Os acidentes hemorrágicos em relação aos tratamentos dentários, que precisem de mais do que medidas hemostáticas locais para este tipo de pacientes, são mínimas (0,1%), não havendo registo de hemorragias fatais. Porém 0,8% dos pacientes em terapêutica anticoagulante apresentam complicações tromboembólicas resultante da cessação da terapia antitrombótica, existindo dentro desta percentagem, relatos de fatalidade (Pesse et al., 2018).

Os implantes dentários são cada vez mais seguros e previsíveis, tendo a procura da colocação de implantes aumentado substancial nos últimos 20 anos. A evolução e aprimoramento na confecção dos implantes assim como do procedimento da colocação dos mesmos diminuíram as taxas de complicações para 2%, verificando-se um aumento das taxas de sobrevivência a 1 ano de aproximadamente 99% e a 5 anos de 94% (Dawoud et al., 2021).

Assim sendo, a gestão dos pacientes anticoagulados continua a ser um tema discutível. A consideração dos riscos e vantagens dos implantes dentários em doentes em terapia anticoagulante e a discussão de saber se a interrupção da terapêutica anticoagulante antes da cirurgia eleva o risco de complicações hemorrágicas (Dawoud et al., 2021).

Nenhuma destas opções está livre de riscos e complicações, sendo necessário uma avaliação individualizada da condição sistêmica do paciente, monitorização do grau de anticoagulação com o auxílio de exames laboratoriais assim como o quão invasivo é o tratamento a ser realizado (Dantas, A et al., 2009).

A decisão a tomar pode não ser simples, e um erro na avaliação, no acompanhamento do paciente pode resultar, ainda que invulgar, em hemorragia major. É preciso com isto a criação de regras a seguir, sempre fundamentadas na evidência científica, para uma melhor prática clínica (Mata et al., 2018).

Este trabalho tem como finalidade a realização de uma revisão narrativa da literatura, explorando os riscos e complicações hemorrágicas na colocação de implantes em pacientes em terapia anticoagulante. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados: PubMed, Cochrane Library, Research Gate e Elsevier, até Julho de 2024.

A avaliação das vantagens e desvantagens da interrupção ou não dos anticoagulantes, assim como a importância da colaboração multidisciplinar entre o Médico Dentista, o Hematologista e o paciente para o sucesso dos implantes dentários serão temas abordados neste trabalho.



## II – DESENVOLVIMENTO

### 1.1 Hemóstase

Hemóstase define-se como “processo fisiológico” complexo envolvendo diversos eventos fisiológicos. Tem como finalidade a conservação da integridade vascular e da fluidez sanguínea quando estamos perante uma lesão dos vasos sanguíneos, possibilitando o equilíbrio do sistema circulatório (Amaral C. et al., 2014; Rodrigues et al., 2012). Para evitar que ocorra a formação de um trombo vascular e a perfusão indevido dos órgãos vitais, tanto o sangramento excessivo ou a ocorrência de uma trombose representam um desequilíbrio do mecanismo hemostático (Katzung et al., 2017).

Este processo hemostático é caracterizado por inúmeras interações entre os vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas de coagulação e o sistema fibrinolítico levando à formação de um coágulo sanguíneo e consequentemente à dissolução deste após a reparação da lesão vascular (Rodrigues et al., 2012).

A hemóstase pode ser classificada em três fases: Hemóstase Primária, Hemóstase Secundária ou Coagulação e Hemóstase Terciária ou Fibrinólise. As três fases da hemostasia atuam de forma interdependente visando a integridade das paredes vasculares e promovendo a fluidez sanguínea (Rodrigues et al., 2012).

A hemostasia primária corresponde à formação do trombo. Quando existe uma lesão num vaso sanguíneo sucede-se uma vasoconstrição acentuada. As plaquetas agregam-se a um tampão hemostático temporário após terem aderido à superfície danificada (Rodrigues et al., 2012; Amaral C. et al., 2014).

A Hemóstase Primária divide-se em 4 fases: Vasoconstrição, Adesão, Ativação e Agregação Plaquetária (Rodrigues et al., 2012).

A **Vasoconstrição** consiste na diminuição do fluxo sanguíneo local, retardando a perda sanguínea extravascular. A lesão vascular elimina a barreira física e metabólica do

endotélio, havendo uma ação direta das substâncias vasoconstritoras (endotelina, serotonina e TXA<sub>2</sub>) sobre as células do músculo liso vascular. Em relação aos vasos sanguíneos de pequeno calibre ocorre apenas um colapamento das paredes vasculares (Rodrigues et al., 2012).

Na **Adesão e Ativação Plaquetária**, as plaquetas vão aderir ao vaso lesado, ocorrendo a interação entre o Fator de Von Willebrand (FvW), os recetores plaquetários (glicoproteínas e integrinas), o colagénio e a fibrocetina. O FvW, o colagénio e as micropartículas são os indutores da ativação plaquetária. A forma discóide das plaquetas é alterada para uma forma irregular devido ao aumento de cálcio intracelular. Este aumento promove a síntese de TXA<sub>2</sub>, induzido a ativação e agregação plaquetária (Rodrigues et al., 2012). Na agregação plaquetária o tampão hemostático primário forma-se no local da lesão vascular, transitório, inibindo o sangramento e fornecendo uma superfície pró-coagulante para a cascata de coagulação (Rodrigues et al., 2012).

Na Hemóstase Secundária ou Coagulação ocorre a formação do coágulo de fibrina envolvendo interações complexas entre protéases plasmáticas e os seus cofatores, culminando na formação da enzima trombina, que através da proteólise, converte o fibrinogénio solúvel em fibrina insolúvel. Acontece a partir de duas vias separadas fazendo parte da cascata de coagulação: via intrínseca e extrínseca (Franco 2001; Amaral C. et al., 2014).

Por último, a Hemóstase Terciária ou Fibrinólise é definida pela degradação da fibrina pela protéase específica, a plasmina e ativação das metaloproteínas de matriz extracelular, tendo como objetivo repor a circulação sanguínea (Franco 2001; Katzung et al., 2017).

## 1.2 Coagulação

### 1.2.1. Cascata de coagulação

A hipótese da cascata de coagulação, proposta em 1964 por Macfarlane, Davie e Ratnoff, explica a fisiologia da coagulação do sangue, segundo o qual a coagulação ocorre através da ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, ocorrendo a formação de trombina, fragmentando assim a molécula de fibrinogénio em monómeros de fibrina (Ferreira C. et al., 2010; Franco 2001).

Em todas as etapas presentes desta cascata de coagulação os zimogénios dos fatores de coagulação sofrem proteólise limitada, convertendo-se em protease ativa. Estes fatores na sua forma de protease ativa originam a formação de trombina (fator IIa). Constituem assim alvos para a terapia farmacológica (Tabela 1) (Katzung & Trevor, 2017).

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

Nome Tradicional	Nomenclatura Preferida	Função
Fibrinogénio	Fator I	Precursor
Protombina	Fator II	Zimogénio
Fator tecidual	Fator III	Cofator
Cálcio	Fator IV	Cofator
Proacelerina	Fator V	Procofator
Proconvertina	Fator VII	Zimogénio
Fator anti-hemofílico	Fator VIII	Procofator
Fator de Chistmas	Fator IX	Zimogénio
Fator Stuart-Prower	Fator X	Zimogénio
Antecedente de Tromboplastina plasmática	Fator XI	Zimogénio
Fator de Hageman	Fator XII	Zimogénio
Fator estabilizador de fibrina	Fator XIII	Zimogénio
Fator de Fletcher	Precalicroína	Zimogénio
Fator de Fitzgerald*	Cininogénio de alto peso molecular	Zimogénio

\*Também conhecido como Williams, Flaujeac ou Fatores de Reid.

Este modelo de cascata de coagulação divide-se em duas vias principais de formação de fibrina: uma via extrínseca, envolvendo elementos presentes do sangue e elementos que geralmente se encontram no espaço intravascular, e uma via intrínseca, onde os componentes se encontram presentes no espaço intravascular (Ferreira C. et al., 2010; Rang & Dale, 2016).

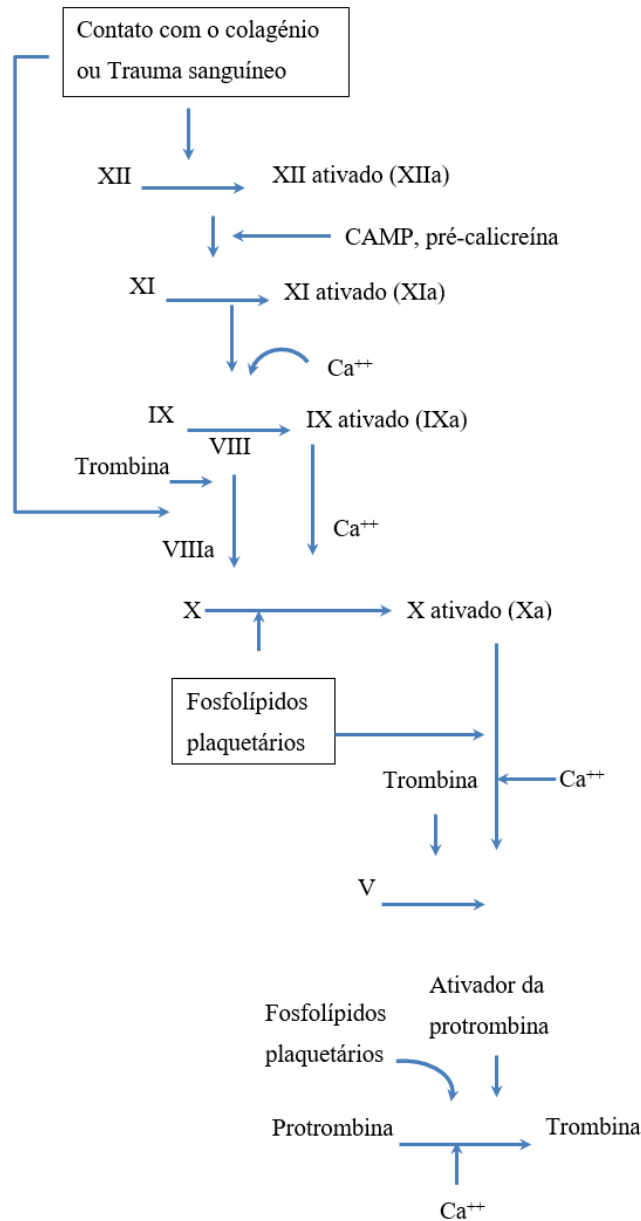
A via extrínseca (Figura 1), o fator VII plasmático ativa-se na presença do seu cofator, o Fator Tecidual (FT), dando origem ao complexo fator VII ativado/FT (FVIIa/FT) (Ferreira C. et al., 2010).

Este complexo catalisa a conversão X a Xa e liga-se ao fator Va (ativado pela trombina), formando o complexo de protombinase na presença de  $\text{Ca}^{2+}$  e fosfolípidos. A formação do complexo de protombinase vai permitir a conversão de protrombina em trombina (Israels et al., 2006).

A trombina catalisa a proteólise do fibrogénio em monómeros de fibrina solúvel. De seguida, os monómeros sofrem ação do complexo trombina/FXIII/ $\text{Ca}^{2+}$ , formando o coágulo de fibrina insolúvel (Rodrigues et al., 2012).



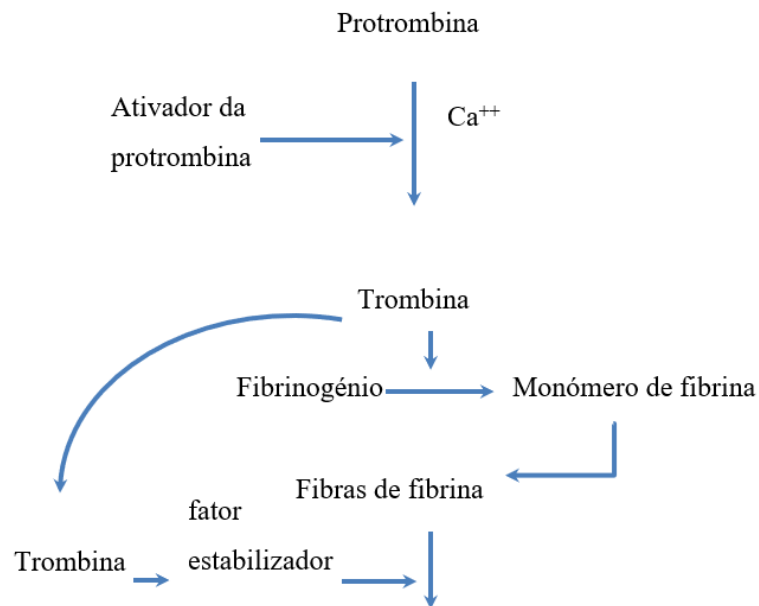
Em seguida dá-se a formação do ativador de protrombina pela presença dos fatores V e Xa. Esta etapa corresponde à última etapa da via extrínseca, dando início à última etapa da coagulação, a via comum (Guyton & Hall, 2017).



**Figura 2:** Via intrínseca da coagulação sanguínea (adaptado Guyton & Hall, 2017).

Estas duas vias convergem na uma via final, a “via comum”. Nesta etapa (**Figura 3**) ocorrerá a conversão da protrombina em trombina (Guyton & Hall, 2017). O responsável pela conversão é o complexo protrombinase (fatores Xa e Va, cálcio e fosfolípidos).

A trombina tem como função catalisar a proteólise do fibrinogénio em monómeros de fibrina solúveis. Estes monómeros por ação do complexo trombina/fator XIIIa/cálcio formam o coágulo de fibrina solúvel (Rodrigues et al., 2012).



**Figura 3:** Via comum da coagulação sanguínea (adaptado Guyton & Hall, 2017).

### 1.2.2 Modelo atual da coagulação baseado nas superfícies celulares

De acordo com o modelo atual da coagulação baseado nas superfícies celulares, o processo de coagulação do sangue divide-se em 3 fases simultâneas: fase de iniciação, onde são formadas pequenas quantidades de fatores da coagulação; fase de amplificação, ocorre um aumento da quantidade de fatores e a sua ativação e por último a fase de propagação, adesão dos fatores de coagulação às plaquetas formando os coágulos de fibrina (Figura 4) (Huerter P., 2015).

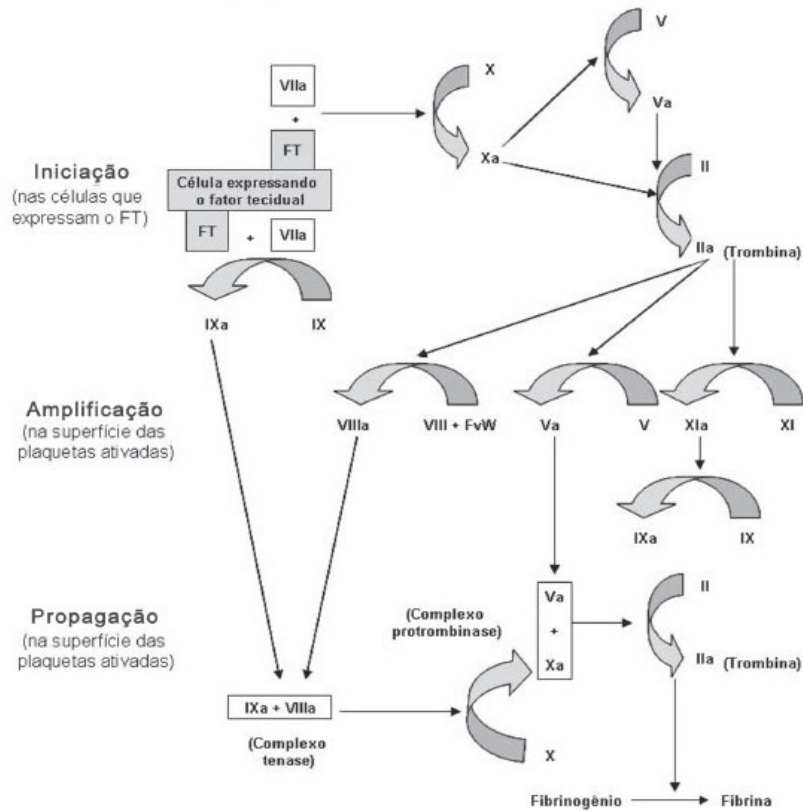
Existem autores que defendem a existência de uma quarta fase neste modelo, a fase de Estabilização (Ferreira et al., 2010; Palta et al., 2014).

Na primeira fase, a **Fase de Iniciação** inicia-se quando existe uma lesão vascular e as células endoteliais assim como as células musculares lisas, as células mononucleares, os monócitos e os fibroblastos são expostos ao fluxo sanguíneo, provocando a libertação de

micropartículas que expressam o fator tecidual (FT). O FT atua como cofator, unindo-se ao fator VII e ativando-o formando o complexo FT/FVIIa. Este complexo vai ativar diretamente o fator X e indiretamente o fator IX permitindo a junção do fator Xa ao fator Va. Esta união dá origem a um complexo protrombinase nas superfícies fosfolipídicas das células produtoras do FT que converte a protrombina (FII) em trombina (FIIa) em pequena quantidade para a formação de fibrina (Huerter P., 2015).

A **Fase de Amplificação** ocorre após a formação de trombina na primeira fase. As quantidades de FIIa acumuladas lentamente ativam as plaquetas aderidas ao local da lesão. A trombina converte o fator V em fator Va, aumentando a atividade da protrombinase que converte o fator VIII em fator VIIIa. O fator VIIIa atua como cofator do fator IXa na superfície das plaquetas ativadas para ajudar na produção de fator Xa. Por último, a trombina converte o fator XI em fator XIa (Veersteg H. et al., 2013).

A terceira e última fase, a **Fase de Propagação**, o complexo FVIIIa/FIXXa (tenase intrínseca) e o complexo protrombinase (FVa/FXa) unem-se na superfície das plaquetas ativadas e aceleram a formação de trombina e de fator Xa. O fator XIa liga-se às plaquetas ativando o fator IX para formar mais tenase intrínseca. A formação de trombina dá-se pela junção dos fatores Xa e Va às plaquetas, convertendo fibrinogénio em fibrina para formar um coágulo estável (De Caterina R. et al., 2013; Ferreira C. et al., 2010).



**Figura 4:** Fases do modelo atual da cascata de coagulação (adaptado Ferreira et al., 2010).

### 1.2.3 Regulação da coagulação

A regulação destes processos da coagulação é conseguida através dos inibidores da coagulação. É exercida a diversos níveis, quer através da inibição enzimática, quer através da modulação da atividade dos cofatores (De Caterina R. et al., 2013).

A antitrombina, o cofator de heparina II, os inibidores de fator tecidual e C1 e complexo proteína C/ proteína S são proteínas que constituem do mecanismo de regulação da coagulação (Huerter P., 2015).

A proteína C é uma glicoproteína dependente da vitamina K, ativada na superfície das células endoteliais pela trombina permitindo ao complexo proteína C juntamente com o seu cofator, a proteína S, inativar os fatores VI e VIII (cofatores na ativação dos fatores X e II) e promover a fibrinólise (Huerter P., 2015).

O inibidor do fator tecidual e a antitrombina têm um papel importante na coagulação. O inibidor do fator tecidual encontra-se presente no endotélio e nas plaquetas, inibindo o fator Xa (Huerter P., 2015)

A antitrombina, devido à sua alta afinidade aos glucoaminoglicanos das células endoteliais, inativa algumas proteases fundamentais na coagulação: fatores IXa e Xa e a trombina (Huerter P., 2015).

### **1.3 Fibrinólise**

A Fibrinólise ou Hemostasia Terciária define-se pela degradação da fibrina através da plasmina. O sistema fibrinolítico é constituído por inibidores e por proteases séricas que regulam a formação de plasmina produzida através do plasminogénio (Franco 2001; Katzung et al., 2017).

A primeira etapa da fibrinólise é a ativação do plasminogénio que é convertido em plasmina por duas vias de ativação. A primeira via é mediada pelo ativador do plasminogénio tecidual (t-PA) produzido pela célula endotelial após ativação da coagulação. O t-PA converte o plasminogénio em plasmina. A plasmina é um serino-protéase cuja função é degradar a fibrina em produtos de degradação solúvel de fibrina. A afinidade existente entre o plasminogénio e o t-PA é escassa quando o coágulo se forma. Todavia, quando existe a formação de coágulo de fibrina a afinidade aumenta, potencializando a ação do t-PA (Rodrigues et al., 2012).

A segunda via de ativação ocorre pela ligação do ativador de plasminogénio tipo uroquinase (u-PA) produzido igualmente pela célula endotelial após a coagulação ser ativada. A conversão do plasminogénio em plasmina através do u-PA ativa as metaloproteinases (MMPs). Estas estão envolvidas na remodelação tecidual e na degradação da matriz extracelular (Rodrigues et al., 2012).

A degradação de fibrina também é regulada por proteínas inibidoras como os inibidores de plasminogénio 1 e 2 (PAI-1) e (PAI-2) que atuam nos ativadores de plasminogénio.

Existem ainda outras proteases inibidoras como a  $\alpha_2$  antiplasmina e a  $\alpha_2$  macroglobulina que atuam na plasmina (Rodrigues et al., 2012).

#### **1.4 Testes Laboratoriais de Hemóstase**

Uma anamnese completa e detalhada recolhendo informações importantes acerca do estado de saúde do paciente, histórico médico, medicação, antecedentes pessoais é fundamental. Para além disso, nos casos de pacientes em terapia anticoagulante a solicitação de exames como o hemograma e o coagulograma como exames complementares de diagnóstico é necessário antes de qualquer tipo de procedimento dentário que possa provocar hemorragia (Amaral et al., 2014).

O hemograma é dos exames mais indicados e solicitados em avaliações pré-operatórias devido à quantidade de informações dadas, mas também pela facilidade da realização do mesmo e pelo seu baixo custo. É constituído pelo eritograma (avaliação dos eritrócitos) pela série plaquetar e leucograma (avaliação dos leucócitos) (Amaral et al., 2014)

O coagulograma permite detetar modificações da hemóstase primária assim como da coagulação através de diferentes testes laboratoriais. Este meio complementar de diagnóstico é constituído pelos seguintes testes: tempo de sangramento/hemorragia (TS); tempo de coagulação (TC); tempo de protrombina ativada (TP); tempo de protrombina parcial ativada (TTPa); razão normalizada internacional (INR) (Amaral et al., 2014).

##### **1.4.1 Tempo de Sangramento/Hemorragia**

O tempo de sangramento ou hemorragia permite-nos apurar se existe o número suficiente de plaquetas e sua função avaliando a hemóstase primária. Calcula o intervalo de tempo em que ocorre um sangramento provocado por uma incisão cutânea (dedo ou lóbulo da orelha) até à formação de um tampão hemostático (Guyton & Hall., 2017; Amaral et al., 2014).

O sangramento normalmente dura em média entre 1 a 7 minutos. Em pacientes com déficit de plaquetas, o valor poderá encontrar-se dentro do tempo de hemorragia normal caso o valor de plaquetas seja superior de  $100.000/\text{mm}^3$ . Na ausência de fatores de coagulação o tempo de sangramento pode prolongar-se (Amaral et al., 2014; Guyton & Hall., 2017).

#### **1.4.2 Tempo de Coagulação - TC**

O tempo de coagulação consiste num teste de baixa sensibilidade e de reprodutibilidade variável por depender do tipo de método utilizado. O teste de protrombina parcial ativada (TTPa) veio substituir o teste de tempo de coagulação fornecendo um resultado mais fidedigno. O TC normal é de 3 a 9 minutos (Amaral et al., 2014; Guyton & Hall., 2017).

#### **1.4.3 Tempo de Protrombina– TP**

O tempo de protrombina mede o tempo que leva o plasma a formar o coágulo sanguíneo. O TP normal é habitualmente de 11 a 15 segundos. Anormalidades nas vias extrínseca e comum da cascata de coagulação prolongam o TP. Deficiência de um ou mais fatores (V, VII, X, protrombina ou fibrinogénio) assim como a presença de inibidores destes fatores também prolongam o teste.

Um tempo de protrombina prolongado pode estar relacionado a um sangramento pós-operatório anormal.

O TP é o teste mais utilizado na monitorização dos anticoagulantes orais. (Amaral et al., 2014; Rizotti & Franco, 2001).

#### **1.4.4 Tempo de Protombina Parcial Ativada – TTPa**

O tempo de protrombina parcialmente ativada, em contraste com o tempo de protrombina, avalia as atividades da via intrínseca e a função e integridade da via comum da cascata de coagulação, em específico, os fatores (V, VIII, IX, X, XI e XII), fibrinogénio, protrombina, pré-calcreína e cininogénio de alto peso molecular (Mani H., 2014; Rizotti & Franco, 2001).

O TTPa normal é geralmente de 25 a 40 segundos. Um prolongamento de 5 a 40 segundos acima do limite normal do TTPa pode estar relacionado a anormalidades hemorrágicas leves. O prolongamento maior pode ser associado a um sangramento mais significativo (Amaral, 2014).

Frequentemente o TTPa é utilizado na deteção de deficiências ou inibidores dos fatores de coagulação das vias intrínseca e comum e na monitorização de doentes em tratamento com heparina. (Mani H., 2014; Rizotto & Franco, 2001).

#### **1.4.5 Razão Normalizada Internacional – INR**

O Índice de Normalização Internacional (INR) introduzido no começo dos anos 80 pelo Organização Mundial de Saúde permite a avaliação de pacientes em terapia anticoagulante com maior precisão (Potoski & Amenabar, 2007).

A utilização de anticoagulantes orais é avaliada pelo INR. Este é calculado pelo rácio entre o TP do doente e o TP de controlo, elevado à potência do valor internacional de sensibilidade (ISI) (Amaral, 2014; Potoski & Amenabar, 2007).

O valor de INR em indivíduos com uma coagulação normal é de aproximadamente 1. Já em pacientes anticoagulados, os valores de INR variam entre 2,0 e 3,0. Antes da realização de um procedimento cirúrgico, o teste de INR deve ser feito para evitar complicações hemorrágicas (Guyton & Hall, 2017; Pesse et al., 2014)

Relativamente ao valor máximo de INR para a realização de cirurgias orais existe controvérsias entre autores. Alguns autores consideram um valor de INR até 3 como seguro. Outros autores, porém, defendem o valor máximo de INR até 4, desde que medidas hemostáticas locais sejam usadas (Pesse et al., 2018).

## **2. Terapia Anticoagulante**

Os anticoagulantes orais são fármacos que têm influência na cascata de coagulação, sobre um ou vários fatores ao longo da cascata, tendo como finalidade impedir a formação de coágulos ou o seu aumento sem que exista complicações hemorrágicas significativas (Fernandes et al., 2018; Ramos & Martins, 2013).

As terapias incluem heparina (heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular) e os anticoagulantes (clássicos e novos), sendo a varfarina o principal medicamento desta terapêutica, mas cada vez mais sendo substituída pelos novos anticoagulantes orais diretos (Pesse et al., 2018).

Os anticoagulantes surgem em meados dos anos 40 quando Karl Paul Link isolou cumarina a partir de dicumarol, uma molécula proveniente de uma planta doce “erva de bisonte”, provocando hemorragias nos bovinos que se alimentavam desta planta. Deu-se o nome ao composto de varfarina, tendo o seu efeito anticoagulante a partir da inibição da ativação da vitamina K (Ramos & Martins, 2013).

A varfarina (antagonista da vitamina K), utilizada inicialmente como raticida, é o principal fármaco da terapia anticoagulante desde os anos 50 até hoje. Os antagonistas da vitamina K, durante muito anos, foram os únicos anticoagulantes orais usados para prevenir e tratar diferentes doenças trombóticas (Ramos & Martins, 2013).

No entanto, apesar de serem eficazes, apresentam desvantagens. São limitados pelas interações medicamentosas, interações alimentares, possuem um início de ação lento, riscos hemorrágicos, alopecia, necrose da pele e precisam de uma monitorização constante e rigorosa para que os valores INR estejam dentro do índice terapêutico desejado (Brandão et al., 2018).

Estes fatores limitativos levaram ao desenvolvimento de novos anticoagulantes com um risco de hemorragia reduzido, efeitos colaterais reduzidos, ausência de interações quer alimentares quer com outros fármacos, que fossem facilmente administrados e que o

tratamento pudesse ser efetuado em casa sem necessidade de monitorização periódica. Também se pretendia que fossem monetariamente acessíveis e que apresentassem um antídoto em casos de hemorragias extensas e relevantes (Brandão et al., 2018).

O mecanismo destes novos anticoagulantes baseou-se na inibição seletiva de fatores específicos da coagulação, o fator x ativado (FXa) e a trombina (Ramos & Martins, 2013).

Recentemente apareceram no mercado dois novos tipos de anticoagulantes orais: os inibidores de FXa (rivoxabano, apixabano e edoxabano) e os inibidores diretos da trombina (dabigatran) (Pesse et al., 2018).

## 2.1 Heparina

A heparina descoberta no início do século XX por Jay McLean, um estudante de medicina do Hospital John Hopkins, quando um teste de extratos de fosfolípidos de coração de boi e de fígado de cão revelaram inesperadamente propriedades anticoagulantes *in vitro*, sendo que a palavra heparina provém do grego “hepar” que significa fígado (Alaez et al., 2013).

Pertencente à família dos glicoaminoglicanos (GAGs), trata-se de um grupo de polissacarídeos lineares com carga negativa. As cadeias de heparina são sintetizadas no complexo de Golgi dos mastócitos (Alaez et al., 2013).

Subdivide-se em dois grupos: heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e heparinas não fracionada (HNF). As HBPM são de ação mais prolongada que as HNF que são usadas em situações específicas, como pacientes com insuficiência renal, na qual as HBPMs estão contraindicadas (Rang et al., 2016).

A heparina inibe a coagulação através da ativação da antitrombina III. A antitrombina III inibe a trombina e várias outras serina-proteases quando se liga ao local ativo. Para inibir a trombina, a heparina tem de se ligar tanto à enzima como à antitrombina III. Para a inibição do fator Xa apenas é preciso que a heparina se liga à antitrombina III. A carência

de antitrombina III, apesar de rara, pode causar trombofilia e resistência ao tratamento com heparina (Rang et al., 2016).

## **2.2 Anticoagulantes Oraís Clássicos**

Até recentemente, os antagonistas da vitamina K (AVK) eram os únicos anticoagulantes orais disponíveis, sendo a Varfarina o principal fármaco dos AVK (Di Minno et al., 2017).

As suas indicações abrangem diversas condições clínicas, desde a prevenção de acidentes vasculares cerebrais (AVC) até trombozes venosas profundas e embolias pulmonares. Os anticoagulantes são indicados em pacientes com antecedentes de fibrilhação auricular, doentes com substituição da válvula cardíaca e eventos trombóticos (Di Minno et al., 2017).

Em relação à sua classificação em função da sua estrutura química, dividem-se em derivados da 4-hidroxicumarina (varfarina, acenocumarol e tiocloamarol) e em derivados de indano-1,3-diona (fluindiona e fenindiona). Somente a varfarina e o acenocumarol são comercializados em Portugal (António et al., 2008).

### **2.2.1 Varfarina**

A Varfarina (Varfine®) é o principal antagonista da vitamina K e um dos medicamentos mais prescritos, tendo sido introduzido em 1950 como agente antitrombótico (Katzung & Trevor, 2017).

A varfarina utilizada para fins clínicos baseia-se numa mistura racémica composta de quantidades iguais de dois enantiómeros (Katzung & Trevor, 2017).

A dosagem inicial de varfarina é habitualmente de 5 a 10 mg. O ajuste da dosagem posteriormente, deverá ser controlada através do INR (Katzung & Trevor 2017).

#### Mecanismo de Ação

Os antagonistas da vitamina K bloqueiam a carboxilação pós-translacional de resíduos de glutamato existentes nos fatores de coagulação II, VII, IX e X e na trombina, assim como

nas proteínas C e S. A interferência resulta na formação de moléculas de fatores de coagulação incompletas e inativas. A carboxilação está associada à oxidação da vitamina K. A vitamina K para ser reativada terá antes de ser reduzida. A varfarina bloqueia o metabolismo redutor do epóxido da vitamina K inativo (Rang et al., 2018; Katzung & Trevor, 2017).

A varfarina demora cerca de 8 a 12 horas para o início da sua ação. O seu efeito anticoagulante provém de um equilíbrio entre a síntese e a degradação dos quatro fatores de coagulação. A inibição da coagulação vai depender das suas semi-vidas de degradação que são de 6, 24, 40 e 60 horas para os fatores VII, IX, X e II (Rang et al., 2018; Katzung & Trevor, 2017).

O fator VIIa e a proteína C têm um tempo de semi-vida curto. A redução da proteína C e deste fator de coagulação poderá originar um estado hipercoagulável temporário, resultante da atividade residual dos fatores de coagulação de semi-vida maior. Por esta razão, em pacientes hipercoaguláveis ativos, a HNF ou a HBPM são utilizadas para haver uma anticoagulação imediata até à redução dos fatores de coagulação induzida pela varfarina. Esta terapia de sobreposição dura cerca de uma semana (Katzung et al., 2017).

### Farmacocinética

A varfarina resulta de uma mistura racémica dos enantiómeros R e S. O enantiómero R tem uma atividade anticoagulante 2 a 5 vezes menor que o enantiómero S, mas possui uma taxa de secreção inferior (Varfine® RCM, 2023).

Após a sua administração por via oral, a varfarina é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal. A concentração sanguínea máxima observa-se depois de 4 horas da sua ingestão (Varfine® RCM, 2023).

As isoenzimas do Citocromo P-450 (CYP) estão envolvidas no metabolismo da varfarina, sendo a CYP2C9, a CYP principal na modulação da atividade anticoagulante deste fármaco. A metabolização hepática do enantiómero S difere da metabolização do

enantiómero R. O enantiómero S sofre metabolização pelo CYP2C9, já o enantiómero R é metabolizado pela isoenzima CYP1A2 e pela CYP2C19 (Varfine® RCM, 2023).

A varfarina possui uma forte afinidade com a albumina plasmática, estando sujeita a diversas interações farmacológicas, e estando aproximadamente 99% da biodisponibilidade do medicamento ligada às proteínas plasmáticas, tendo por isso, um tempo de semi-vida longo (36h) no plasma (Katzung et al., 2017; Varfine® RCM, 2023).

### Interações farmacológicas e alimentares

Muitos medicamentos e alimentos têm interação com a varfarina, afetando o tempo de protrombina. Possui uma curta margem terapêutica necessitando de uma monitorização rigorosa e regular, com especial atenção a terapêuticas concomitantes (Varfine® RCM, 2023).

O uso de outros medicamentos no tratamento da trombose, ou com efeitos adversos sobre a homeostasia levam ao aumento do risco de hemorragia. Os medicamentos fibrinolíticos são estritamente contraindicados em pacientes em terapia com varfarina.

Existem diversos fármacos a serem evitados ou administrados com precaução, e que devem ser monitorizados clinicamente e laboratorialmente:

- Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs incluindo a aspirina);
- Sulfinpirazona;
- Clopidogrel;
- HBPM e HNF;
- Inibidores de trombina (bivalirudina e dabigatran);
- Dipyridamol;
- Fondaparinux e Rivaroxabano;
- Antagonistas do recetor de glicoproteína IIb/IIIa;
- Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) e da noradrenalina (SNRI);
- Prostaciclina (Varfine® RCM, 2023).

Antibióticos de largo espectro potencializam o efeito anticoagulante da varfarina, reduzindo a flora intestinal (produz vitamina K) (Varfine® RCM, 2023).

As ingestões em grande quantidade de álcool inibem o metabolismo da varfarina, aumentando o INR. Produtos de arando devem ser evitados durante a terapêutica com varfarina. Diversos alimentos como o fígado e vegetais como couves de Bruxelas, bróculos e folhas verdes possuem altas quantidades de vitamina K. Mudanças na dieta e a toma de suplementos alimentares devem ser previamente informadas e discutidas com o médico (Varfine® RCM, 2023).

### Efeitos adversos e Contraindicações

Existem diversos efeitos colaterais da terapêutica anticoagulante, uns mais frequentes que outros: risco de hemorragia, necrose cutânea, síndrome do dedo azul, entre outros. As contraindicações da varfarina são diversas, exigindo uma monitorização e acompanhamento frequentes (Infarmed, 2024; Varfine® RCM, 2023).

O efeito adverso mais significativo relacionado à varfarina é a hemorragia estando relacionado com o nível do INR dos pacientes. O risco hemorrágico é maior se o INR for superior a cinco. Outros fatores de risco como a idade, doenças como cancro, doença renal crónica (DRC), hipertensão arterial, AVC, disfunção hepática, alcoolismo e uso de antiplaquetários podem influenciar a toma de varfarina (Harter et al., 2015).

Em caso de hemorragia, a administração de vitamina K reverte quaisquer efeitos de anticoagulação (Harter et al., 2015).

A necrose da pele é um efeito adverso raro da varfarina, ocorrendo principalmente em doentes com obesidade, doentes com défice das proteínas C e S. Estas lesões são caracterizadas por zonas dolorosas, avermelhadas e endurecidas, progredindo de um estágio de bolhas com sangue para manchas necróticas. Zonas da pele com tecido adiposo adjacente, como as nádegas, flancos e peitos são as áreas mais afetadas (Varfine® RCM, 2023).

A Síndrome do dedo azul também é um efeito adverso grave, mas raro da varfarina. Ocorre 3 a 8 semanas depois do início da administração da varfarina. Consiste numa descoloração por vezes dolorosa dos dedos dos pés e da zona plantar. Esta adversidade ocorre devido à libertação de colesterol através de placas ateromatosas. A terapêutica anticoagulante deve ser suspensa antes que o tecido lesado sofra necrose isquémica (Varfine® RCM, 2023).

A administração de varfarina é contraindicada nas seguintes situações:

- Após um AVC hemorrágico;
- Hemorragias clinicamente relevantes;
- Nas 48h após trabalho de parto;
- Nas 72h após cirurgia com risco elevado de hemorragia;
- Gravidez (primeiro e terceiro trimestres);
- Medicamentos onde as interações com a varfarina levam a um maior risco de hemorragia (Varfine RCM, 2023).

A terapia com varfarina está contraindicada em qualquer situação em que o risco hemorrágico seja superior ao dos benefícios clínicos da anticoagulação (Varfine® RCM, 2023).

### **2.3 Os Novos Anticoagulantes Orais**

Nos últimos anos, foram colocados no mercado, novos anticoagulantes orais que vieram trazer novas alternativas às terapêuticas com heparina e com varfarina, especialmente na profilaxia contra o AVC em doentes com fibrilhação auricular, tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e da síndrome coronária aguda (Vilchez et al.,2014).

Os novos anticoagulantes orais, designados atualmente por anticoagulantes orais diretos, atuam através da inibição seletiva de um fator de coagulação e são divididos consoante o seu mecanismo de ação: inibidores de trombina (dabigatano) e inibidores do fator Xa (rivaroxabano e o apixabano) (Fernandes et al.,2018).

Os anticoagulantes orais diretos são mais eficazes e seguros que os antagonistas da vitamina k. Apresentam uma ampla janela terapêutica, tendo posologias mais fixas com previsibilidade no seu efeito anticoagulante, não necessitando de monitorização regular a partir do INR. Possuem um rápido início de ação, poucas interações farmacológicas e dietéticas (Guimarães B. et al., 2017; Fernandes et al.,2018)

Porém, estes novos anticoagulantes orais, possuem desvantagens (Tabela 2) pelo facto de serem recentes, havendo por isso dificuldade em apontar o anticoagulante mais indicado para cada doente pela falta de estudos comparativos, custos elevados e falta de testes padronizados de monitorização (Guimarães B. et al., 2017; Fernandes et al., 2018).

**Tabela 2:** Vantagens e desvantagens dos anticoagulantes orais diretos em relação à varfarina (adaptado de Guimarães B. et al., 2017).

<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Ampla janela terapêutica, dosagens fixas com efeito anticoagulante previsível	Custos elevados
Não necessitam de monitorização de rotina pelo INR.	Falta de testes de monitorização padronizados
Início rápido de ação eliminando a necessidade de um tratamento inicial com um anticoagulante parentérico	Contraindicado em doentes com doença renal crónica grave
Ausência de interações farmacológicas e dietéticas	O curto tempo de semi-vida leva ao rápido declínio do efeito antitrombótico, comprometendo a sua eficácia caso a sua toma for esquecida
Menor risco de complicações hemorrágicas, não havendo necessidade de um antídoto	Ausência de um antídoto pode levar a complicações como hemorragias major, cirurgias ou intervenções de urgência

### **2.3.1 Inibidor da Trombina: Dabigatrano**

O dabigatrano (Pradaxa®) foi o primeiro dos novos anticoagulantes orais a ser aprovado em 2008 pela União Europeia, pela Food and Drug Administration (FDA) em 2010.

Em Portugal o dabigatrano começou a ser comercializado a partir de março de 2008, estando disponível nas dosagens de 75, 110 e 150 mg (Fernandes et al., 2018; Javed et al., 2021).

Está indicado no tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, prevenção de AVC na fibrilação auricular não valvular e na prevenção primária de eventos tromboembólicos venosos em doentes submetidos a atroplastia eletiva total da anca e do joelho (Javed et al., 2021; Pradaxa, INN-dabigatran, s.d).

Em comparação com a Varfarina, estudos comprovam que o dabigatrano está associado a um menor risco de AVC isquémico, mortalidade, enfarte do miocárdio, hemorragias major e menor risco de hemorragias gastrointestinais (Javed et al., 2021).

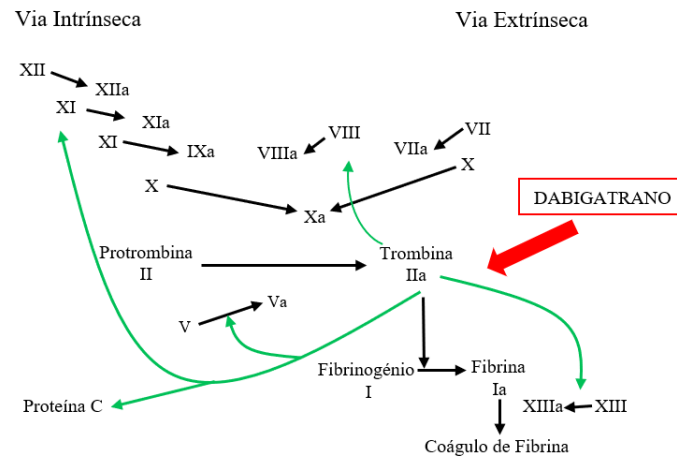
#### Mecanismo de ação

O dabigatrano é uma molécula sintética de pequenas dimensões, análoga à hirudina, com uma ligação monovalente a um dos locais-chave da trombina. A sua administração por via oral é sob a forma de profármaco (dabigatrano etexilato) e é rapidamente convertido em dabigatrano (forma ativa) após a sua ingestão e processamento hepático (Foerster et al., 2020; Mekaj et al., 2015).

A trombina possui um papel fundamental na cascata de coagulação tendo como funções a ativação dos fatores V, VIII e XI e a ativação da proteína C, inibindo os fatores Va e VIIIa que vão estimular a lise dos coágulos (Fernandes et al., 2018).

Os inibidores diretos da trombina impedem a formação de fibrina C e a ativação dos fatores V, VII e XII da coagulação uma vez que se ligam reversivelmente e de forma seletiva ao seu domínio ativo. Por esta razão, a trombina é um fator alvo dos anticoagulantes (Fernandes et al., 2018).

O dabigatrano também inibe a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária (Pradaxa®, INN-dabigatran, s.d).



**Figura 5:** Mecanismo de ação do dabigatrano (adaptado de Davis, C. et al., 2013).

### Farmacocinética

O dabigatrano por ser básico, possui uma taxa de biodisponibilidade de 6,5% sendo pouco absorvido no intestino, mas em caso de necessidade de reversão do efeito de anticoagulação, a sua dissociação torna-se mais fácil. A sua absorção é independente da dieta e pode ser acelerada pelo ácido tartárico, revestindo as cápsulas, criando assim o meio ácido necessário (Fernandes et al., 2018).

As enzimas do citocromo P450 (CYP450) não metabolizam o dabigatrano no fígado. Por essa razão, não necessita de monitorização regular nem ajustes terapêuticos em pacientes hepáticos, sendo prescrito em doses fixas (Mekaj et al., 2015; Fernandes et al., 2018).

A concentração máxima do dabigatrano ocorre aproximadamente 2 horas após a sua ingestão. Em períodos pós-operatórios, estudos comprovam que as concentrações plasmáticas máximas ocorrem 6 horas depois da sua administração, devido a fatores como a anestesia, efeitos cirúrgicos e paresia gastrointestinal (Pradaxa, INN-dabigatran, s.d).

Possui um tempo de semi-vida de 12-17 horas, sendo 80% excretado pelos rins, sendo o tempo de semi-vida influenciado pela função renal dos pacientes. Em situações de insuficiência renal ou idade avançada ( $\geq 80$  anos), são precisos ajustes na dosagem. Em

casos mais graves de insuficiência renal (CICr < 30 ml/min) este medicamento está contraindicado (Gonçalves, L. et al., 2022; Sikorska et al., 2017).

### Interações Farmacológicas e alimentares

Ao nível das interações medicamentosas, o dabigatrano quando comparado com os antagonistas da vitamina K possui menos interações, principalmente, pelo facto de não ser metabolizado no fígado pelas enzimas do CYP450.

Contudo, sofre algumas interações com outros medicamentos por ser um substrato do sistema de transporte da glicoproteína-P (gp-P). Quando administrado em conjunto com fortes inibidores da gp-P (amiodarona, verapamilo, quinidina, cetoconazol e claritromicina) é espectável que haja um aumento das concentrações plasmáticas de dabigatrano. Nestes casos tem de haver uma monitorização rigorosa e periódica.

Em relação aos indutores de gp-P (rifampicina, carbamazepina e fenitoína), uma co-administração com o dabigatrano deve ser evitada devido à diminuição das concentrações do dabigatrano. (Fernandes et al., 2018; Pradaxa, INN-dabigatran, s.d).

### Efeitos adversos e Contraindicações

As hemorragias, especialmente gastrointestinais pela presença de ácido tartárico e a dispepsia são os principais efeitos adversos. Outros efeitos indesejáveis são dor abdominal, náusea e diarreia. Estudos demonstram que em relação à varfarina, o risco de hemorragias major, os riscos de AVC e o risco de embolia sistémica e hemorragia intercraniana são menores. Contudo, estudos demonstram que existe um risco maior de enfarte do miocárdio e hemorragias gastrointestinais na terapêutica com dabigatrano (Fernandes et al., 2018).

Existem diversos métodos de reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano. Um dos métodos é a hemodiálise, devido à fraca ligação às proteínas plasmáticas que este medicamento possui (Fernandes et al., 2018). A administração de plasma fresco

congelado e a utilização de carvão ativado são outros dois métodos de reversão, diminuindo a absorção do dabigatrano (Steffenello-Durigon, G. et al., 2018)

O dabigatrano é o único dos anticoagulantes orais diretos que possui um antídoto aprovado pela FDA e comercializado desde outubro de 2015. O Idarucizumab (Praxbind®) é um fragmento de anticorpo monoclonal administrado por via intravenosa (IV) capaz de reverter a ação anticoagulante do dabigatrano. Liga-se ao dabigatrano, tendo uma alta afinidade, 350 vezes superior que a trombina, aderindo ao dabigatrano e aos seus metabolitos numa proporção de 1:1, bloqueando a inibição da trombina. Não possui ação anticoagulante e não interage com as plaquetas. O uso do antídoto é recomendado em situações de altos níveis do dabigatrano na corrente sanguínea (Steffenello-Durigon, G. et al., 2018; Giannandrea, D. et al., 2019).

Pacientes com insuficiência renal grave e portadores de próteses valvulares cardíacas devem evitar a administração de dabigatrano pelo aumento do risco de sangramento, risco de AVC e risco de enfarte agudo do miocárdio.

Mulheres férteis durante o tratamento com dabigatrano devem evitar engravidar. O dabigatrano deve ser evitado durante a gravidez e a amamentação devido à falta de estudos sobre a administração deste medicamento em grávidas e em recém-nascidos durante a amamentação (Pradaxa, INN-dabigatran, s.d).

### **2.3.2 Inibidores Diretos do Fator Xa**

A cascata de coagulação e o modelo de coagulação baseada nas superfícies celulares são bases suplementares para o fator X (FX) e para a sua protéase ativada (FXa), como alvo inibitório farmacológico (Becker, R. 2021)

O FXa encontra-se no início da via comum da cascata de coagulação e tem como função ativar a protrombina, convertendo-a em trombina, permitindo assim a continuação da cascata para que se forme coágulo de fibrina. A inibição seletiva de fatores específicos acima da trombina possibilita que alguma trombina não seja neutralizada, auxiliando a

hemostasia diminuindo o risco de hemorragias (Fernandes et al., 2018; Muhammad et al., 2020).

Os inibidores do FXa comercializados em Portugal são o rivaroxabano, apixabano e edoxabano (Fernandes et al., 2018).

Estudos entre a eficácia do rivaroxabano e a varfarina, assim como do edoxabano e a varfarina, concluíram que a eficácia dos inibidores de FXa foram semelhantes ao do antagonista da vitamina K na prevenção de AVC hemorrágico, tratamento de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e embolia sistémica, apresentando níveis de hemorragia inferiores ao da varfarina (Fernandes et al., 2018).

O apixabano, segundo estudos realizados, é mais eficaz e apresenta menores riscos na prevenção de AVC e eventos tromboembólicos que os antivitamínicos K (varfarina, enoxaparina) (Fernandes et al., 2018).

### **2.3.2.1 Rivaroxabano**

O rivaroxabano (Xarelto®) é um anticoagulante oral direto, inibidor do fator Xa usado na prevenção de AVCs e embolias venosas em pacientes com fibrilhação auricular crónica, assim como na prevenção e tratamento de trombozes venosas profundas em pacientes que foram sujeitos a artroplastia eletiva (anca ou do joelho) e embolia pulmonar (Becker et al., 2021; Xarelto, INN-rivaroxaban, s.d)

#### Mecanismo de ação

O rivaroxabano é um composto proveniente da oxazolidona, inibidor reversível e seletivo do fator Xa (*Rivaroxabano*, 2023).

A ligação às proteínas plasmáticas é elevada e a albumina sérica é o composto principal desta ligação (Xarelto, INN-rivaroxaban, s.d). Liga-se quer ao fator Xa livre como ao fator Xa complexado, sem participar da antitrombina. Não possui nenhuma interação ou efeito sobre outros fatores das duas vias da cascata de coagulação (intrínseca e extrínseca) (Fernandes et al., 2018; Steffeno-Durigon et al., 2018).

### Farmacocinética

O rivaroxabano é administrado por via oral, em doses fixas (Fernandes et al., 2018).

A sua biodisponibilidade é elevada (> 80%). Apresenta uma rápida absorção e o seu início de ação acontece 2-4 horas após a sua toma. Na presença de alimentos, a biodisponibilidade deste anticoagulante aumenta (66% na ausência de comida e 100% com alimentos). Por esta razão, a sua administração é indicada durante as refeições (Steffenelo-Durigon et al., 2018; Xarelto, INN- rivaroxaban, s.d).

O tempo de semi-vida do rivaroxabano é de 5-9h em jovens e aumenta com a idade, sendo de 11-13h em idosos. Não existe necessidade de ajuste na posologia para sexo e idade (Steffenelo-Durigon et al., 2018).

A sua metabolização ocorre a partir dos CYP3A4, CYP2J2 e mecanismos independentes do CYP. Assim como o dabigatrano, o rivaroxabano é um substrato da gp-P. Cerca de 2/3 do rivaroxabano degrada-se metabolicamente, onde metade é eliminada por via renal e a outra metade por via fecal. A restante dose de rivaroxabano (1/3) é excretada diretamente por via renal como substância ativa inalterada na urina (Xarelto, INN-rivaroxaban, s.d).

### Interações farmacológicas

Os inibidores do CYP3A4 e da gp-P aumentam as concentrações plasmáticas do rivaroxabano. Apesar desta interação, estudos demonstram que esse aumento não é clinicamente relevante (Xarelto, INN-rivaroxaban, s.d).

A sua administração em conjunto com a enoxaparina aumenta o efeito anticoagulante sobre a atividade do anti-fator Xa, mas sem afetar as propriedades farmacocinéticas do rivaroxabano. A terapêutica concomitante com a enoxaparina ou com outro anticoagulante deve ser evitada devido ao aumento do risco de hemorragia (Xarelto, INN-rivaroxaban, s.d).

Em relação aos AINEs, não se observa qualquer tipo de prolongamento, clinicamente significativo, do TS, após a toma de rivaroxabano em conjunto quer com 500 mg de naproxeno, quer 500 mg de ácido acetilsalicílico. Em pacientes a tomar o clopidogrel verificou-se um aumento significativo de hemorragia não correlacionada com a agregação plaquetária, sem se verificar interações farmacológicas. A terapêutica em conjunto com AINES deve ser feita com precaução e somente com recomendação médica (Xarelto, INN-rivaroxaban, s.d).

### Efeitos adversos e contraindicações

Os efeitos adversos comumente verificados na administração de rivaroxabano são: risco de hemorragia (1-6% em eventos hemorrágicos minor e inferior a 1% em eventos major). O risco aumenta em pacientes com hipertensão arterial não controlada e em pacientes em terapêutica conjunta com medicamentos que afetam a hemóstase. Outros efeitos indesejáveis incluem náuseas, diarreia e vômitos (Guimarães et al., 2017; Xarelto, INN-rivaroxaban, s.d).

Devido à potencial toxicidade reprodutiva, demonstrado em estudos em animais (não havendo dados do uso do rivaroxabano em grávidas); risco de hemorragia e devido ao rivaroxabano atravessar a placenta, este medicamento é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres que estejam a querer engravidar.

Estudos comprovam que o rivaroxabano é excretado no leite, estando deste modo contraindicado a sua administração em mulheres lactantes. O médico deve decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se a paciente deve abster-se do tratamento anticoagulante (Xarelto, INN-rivaroxabam, s.d).

### **2.3.2.2 Apixabano**

O apixabano (Eliquis®), assim como o rivaroxabano, é um inibidor direto do fator Xa da cascata coagulação. Constitui uma alternativa às terapias anticoagulantes convencionais, como os AVKs e a HBPM, apresentando um melhor perfil risco-benefício (Byon, W. et al., 2019).

Está indicado na prevenção de AVCs em pacientes com fibrilação auricular não valvular, trombopprofilaxia em pacientes submetidos a artoplastia eletiva da anca e do joelho, prevenção e tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (Byon, W. et al., 2019).

Assim como os restantes anticoagulantes orais diretos, a terapêutica anticoagulante com o apixabano não necessita de monitorização regular (Fernandes et al., 2018).

### Mecanismo de ação

Como mencionado anteriormente, à semelhança do rivaroxabano, o apixabano é um anticoagulante potente, oral, direto, reversível e altamente seletivo inibidor do fator Xa. Não requer qualquer atividade antitrombótica a partir da antitrombina III (Byon, W et al., 2019).

Inibe o FXa livre e o FXa complexado, assim como a atividade da protrombinase, inibindo a formação do coágulo. A inibição do FXa diminui a produção de trombina por parte do apixabano e o desenvolvimento de trombos. Apesar de não ter ação direta na agregação plaquetária, inibe indiretamente a agregação induzida pela trombina (Byon, W. et al., 2019).

### Farmacocinética

O apixabano é administrado por via oral, em doses fixas num regime de administração de duas vezes por dia, sem necessitar de monitorização de rotina (Fernandes et al., 2018; Victoria et al., 2017).

A biodisponibilidade do apixabano é de 50%, não influenciado pela dieta, de rápida absorção gastrointestinal (intestino delgado e cólon ascendente) (Fernandes et al., 2018). O seu rápido início de ação atinge concentrações máximas 1-2 após a sua administração (Victoria et al., 2017).

Uma percentagem considerável de apixabano permanece no sangue devido à alta ligação às proteínas plasmáticas. O tempo de semi-vida do apixabano é de aproximadamente 12 horas em pacientes sem alterações das funções renais (Fernandes et al., 2019; Victoria et al., 2017).

O apixabano é metabolizado no fígado, sendo os agentes envolvidos as enzimas do citocromo P450 e o substrato da glicoproteína-P, tendo as mesmas interações observadas com o rivaroxabano, tendo as mesmas contraindicações e interações dos mesmos fármacos coadministrados (Fernandes et al., 2018).

O apixabano possui diversas vias de eliminação. 25% do apixabano administrado é recuperado como metabolitos, onde a maioria é recuperada nas fezes. A eliminação por via renal é cerca de 27% da excreção total (Eliquis, INN-apixaban, s.d).

Os valores verificados sugerem que pode ser usado, com precaução, em pacientes com insuficiência renal. É considerado o anticoagulante oral direto mais indicado para estes casos (Fernandes, et al., 2018).

#### Interações farmacológicas e dietéticas

A administração conjunta com inibidores da CYP3A4 e da gp-P (cetoconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol), aumentam as concentrações plasmáticas do apixabano e por isso não é recomendada (Eliquis, INN-apixaban, s.d).

O apixabano não é aconselhável para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar em pacientes em terapêutica com indutores de CYP3A4 e gp-P, pois diminuem a sua concentração plasmática, estando a sua eficácia comprometida (Eliquis, INN-apixaban, s.d).

Existe um risco aumentado de hemorragia em tratamentos concomitantes com outros anticoagulantes (Eliquis, INN-apixaban, s.d).

A coadministração dos antiagregantes plaquetários com o apixabano pode resultar numa resposta farmacodinâmica mais significativa nos pacientes, aumentando o risco hemorrágico (Eliquil, INN-apixaban, s.d).

#### Efeitos adversos e Contraindicações

As reações adversas mais verificadas são hemorragia, contusão, hematoma e epistaxe (Eliquis, INN-apixaban, s.d).

A sobredosagem do apixabano resulta num risco elevado de hemorragia. Nestes casos, o tratamento deve ser interrompido e a causa da hemorragia investigada. A administração de agentes de reversão, a hemostasia cirúrgica, as transfusões de plasma fresco congelado devem ser tidas em conta em situações de sobredosagem (Eliquil, INN-apixaban).

O Andezanet alfa, um agente de reversão dos inibidores do fator Xa é recomendado para a reversão da ação anticoagulante do apixabano e do rivaroxabano, restabelecendo a atividade do FXa, e conseqüentemente diminuição do efeito anticoagulante. Autorizado em 2018 pela FDA, possui um tempo de semi-vida de aproximadamente 1 hora, com um rápido efeito de ação. Administrado por via IV por 30 minutos e depois por infusão contínua durante 2 horas (Fernandes et al., 2018; Guimarães et al., 2017).

Está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa do apixabano, hemorragias ativas clinicamente relevantes, doença hepática associada a coagulopatia, tratamento em conjunto com outros anticoagulantes (Eliquil, INN-apixaban).

#### **2.3.2.3 Edoxabano**

O edoxabano (Lixiana®) é o mais recente anticoagulante oral direto a ser aprovado, tendo sido aprovado em 2015 pela FDA (Cay et al., 2023; Padda et al., 2023). Foi o terceiro e último inibidor direto do FX a ser disponibilizado em Portugal. Assim como o rivaroxabano e o apixabano, este medicamento também é um inibidor direto, reversível e seletivo cuja função é impedir a formação de coágulo (Fernandes et al., 2018).

É indicado no tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, redução do risco de condições associadas à hipercoagulação como embolismo sistêmico em paciente com fibrilhação auricular não valvular (Padda et al., 2023).

### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do efeito anticoagulante do edoxabano é através da inibição direta, reversível e seletiva do FXa. Assim como o rivoxabano e ao apixabano, este medicamento atenua a formação de fibrina (Fernandes et al., 2018; Padda et al., 2023)

### Farmacocinética

Administrado por via oral, apresenta uma biodisponibilidade de 62%. A absorção do edoxabano é essencialmente gastrointestinal, não sendo influenciada pelos alimentos (Fernandes et al., 2018). Apresenta um tempo de semi-vida de 8-10 horas e tem um rápido início de ação (Fernandes et al., 2018); Guimarães et al., 2017)

A metabolização do edoxabano acontece ao nível hepático e renal na mesma proporção. Ao contrário do que acontece com o rivaroxabano e com apixabano, apenas uma pequena percentagem deste medicamento é metabolizado pela CYP3A4 (Fernandes et al., 2018)

A eliminação deste fármaco é de 50% por via renal, sendo o restante eliminado através da excreção biliar/intestinal (Lixiana, INN-edoxaban).

Assim como os restantes inibidores diretos do fator Xa, possui as mesmas interações farmacológicas, assim como os efeitos adversos e contraindicações.

Atualmente ainda não existe nenhum antídoto autorizado e comercializado para reverter a ação anticoagulante do edoxabano. Contudo, estudos pré-clínicos, mostram a eficácia do andezanet alfa na reversão do efeito deste fármaco (Fernandes et al., 2018).

### **3. Cirurgia de colocação de implantes e a anticoagulação**

#### **3.1 Implantes dentários**

Com o aumento da esperança média de vida, a população é cada vez mais envelhecida. A evolução e aprimoramento na confecção dos implantes assim como do procedimento da colocação dos mesmos, aumentou substancialmente a sua procura como alternativa na substituição de estruturas dentárias ausentes (Dawoud et al., 2021).

O implante dentário define-se como um biomaterial aloplástico, implantado no osso maxilar e mandibular. Tem como finalidade substituir as peças dentárias naturais perdidas. Oferecem uma retenção estável e segura para as próteses removíveis e fixas, permitindo ao paciente recuperar as funções mastigatórias, fonéticas e estética perdidas (Gupta et al., 2023; Knaus et al., 2019).

Podemos classificar os implantes dentários consoante a sua forma, material e técnica cirúrgica. Os materiais mais usados no fabrico de implantes são o titânio e a zircónia (Franchi et al., 2005). Os implantes de titânio são os mais utilizados e aceites segundo a literatura científica, devido à sua biocompatibilidade e resistência de corrosão, provenientes da camada espessa de dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) (Franchi et al., 2005; Shemtov-Yona & Rittel, 2015).

A zircónia consiste num material cerâmico, livre de metais que possui uma estética superior ao implante de titânio, sendo cada vez mais utilizado, especialmente em pacientes com um biótipo gengival fino e em pacientes com sensibilidades e alergias ao metal (Mohseni et al., 2023).

Contudo, a zircónia, apesar de apresentar melhores resultados a níveis estéticos, apresenta uma taxa de longevidade inferior em relação ao titânio. Apresenta um maior risco de fratura, especialmente em regiões de maior carga oclusal (Mohseni et al., 2023).

A reabilitação sobre implante (Figura 6) é composto por: corpo do implante, parafuso, pilar e a coroa protética. O corpo do implante encontra-se dentro do osso e a coroa protética está acima da gengiva. O pilar tem como função ligar estes dois componentes. Existem implantes de uma peça, onde a coroa e o pilar encontram-se acoplados num elemento monolítico (normalmente em coroas aparafusadas) (Sotova et al., 2023).



**Figura 6.:** Prótese dentária: 1- corpo do implante, 2- pilar, 3- coroa (adaptado Sotova et al., 2023).

A reabilitação protética é feita através de coroas unitárias ou múltiplas. Podem ser cimentadas ou aparafusadas.

As próteses cimentadas apresentam como vantagens a compensação dos implantes com inclinação incorreta, permitem obter um ajuste passivo e um melhor acesso aos dentes posteriores em pacientes com amplitude de abertura reduzida. Em relação às desvantagens, nas coroas cimentadas, um excesso de cimento depositado nos tecidos peri-implantares aumentam o risco de peri-implantite (Hamed et al., 2020).

As coroas aparafusadas são mais fáceis de remover, permitindo uma melhor higiene, remoção e manutenção. Fatores como hemorragia à sondagem e índice de placa, favorecem as coroas aparafusadas. Nas coroas aparafusadas, o tempo de fabricação é demorado e mais dispendioso e nos dentes posteriores a relação da sua oclusão e o acesso do parafuso na superfície oclusal da coroa é algo a ter em consideração (Hamed et al., 2020; Wittneben et al., 2017).

Cabe ao médico dentista consoante a localização, diâmetro do implante, densidade óssea, entre outros, escolher a coroa mais indicada para cada paciente (Wittneben et al., 2017).

A implantologia atual fundamenta-se nos princípios da osteointegração, conceito definido por Branemark em 1962 (Shemtov-Yona & Rittel, 2015).

A osteointegração foi descoberta a partir de estudos em medulas ósseas de coelhos. Branemark observou, a partir de estudos da resposta da medula óssea e do tecido articular em vários tipos de lesão (química, mecânica, térmica e reológica), o crescimento do osso em espaços estreitos no titânio, demonstrando que havia um contato direto entre o osso e o implante de titânio (Albrektsson & Wennerberg, 2019; Pandey et al., 2022).

Schroeder e colegas descreveram a osteointegração como uma anquilose funcional. Em oposição, Donath juntamente com outros colegas, em 1992, descrevem este fenômeno como uma resposta imunológica do organismo, ou seja, o osso que se forma à volta do implante é um mecanismo de defesa para o proteger dos tecidos presentes à volta. Estudos comprovaram esta teoria, surgindo assim uma nova definição de osteointegração (Albrektsson & Wennerberg, 2019; Lang 2019).

O mecanismo da osteointegração consiste num conjunto de acontecimentos biológicos logo após o implante ser inserido. Ocorre primeiramente a absorção de proteínas do plasma e uma resposta inflamatória que levará à formação de um coágulo à volta do implante, servindo como matriz para a migração de células osteogénicas. Esta fase inicial, crucial para o sucesso da osteointegração, é mediada por fatores de crescimento, como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs) e o fator de crescimento derivado de plaquetas. Têm como função, regular a diferenciação de células mesenquimas em osteoblastos (Davies, 2003; Schwarz et al., 2008).

Os osteoblastos começam a deposição da matriz óssea ao longo da superfície do implante, através das proteínas de adesão, sendo fundamentais na estabilização do implante e formação de osso neoformado (Mavronegis et al., 2009).

Estudos demonstram que superfícies rugosas ou tratadas quimicamente aumentam a adesão celular, acelerando a mineralização óssea (Albrektsson & Wennerberg et al., 2019).

O osso neoformado vai se remodelar em osso maduro e aderir ao implante, promovendo uma interface estável e duradoura (Rupp et al., 2006; Leucht et al., 2007).

O sucesso do implante dentário está dependente da inter-relação de diversos fatores como a biocompatibilidade do material do implante, o desenho do implante, topografia micro e macroscópica da superfície do implante, morfologia e qualidade do osso, técnica cirúrgica, a saúde local e sistêmica do paciente durante a cicatrização e por fim o protocolo a seguir (Pandey et al., 2022).

## **3.2 Medidas pré-operatórias**

### **3.2.1 Anamnese**

A anamnese desempenha um papel fundamental na medicina dentária, sobretudo em procedimentos cirúrgicos como na cirurgia de colocação de implantes dentários. Uma anamnese detalhada e minuciosa permite ao médico dentista identificar fatores de risco locais e sistêmicos que podem impactar negativamente o sucesso do implante dentário (Pjetursson et al., 2014; Wu, X. et al., 2021).

No caso de pacientes em terapia anticoagulante, o médico deve aferir se a terapia anticoagulante é temporária ou não, deve pesquisar a utilização atual de anticoagulantes e/ou outros medicamentos, outras condições médicas existentes e sobre o seu historial hemorrágico (antecedentes hemorrágicos) (SDCEP, 2022).

A omissão de informações importantes durante a história clínica leva a um diagnóstico e opção do tratamento errados, resultando em complicações como risco de hemorragia, risco trombótico, infecções e falhas na osteointegração implantar (Alsaadi et al., 2008; Moy et al., 2005).

Estudos indicam que uma avaliação pré-operatória detalhada, a partir de uma anamnese completa, é essencial para a prevenção de complicações e para o desenvolvimento de estratégias que maximizem a segurança do paciente e o sucesso do procedimento cirúrgico (Pjetursson et al., 2014; Wu, X. et al., 2021).

O hematologista deve ser contactado caso o médico dentista tenha dúvidas em relação à terapêutica e estratégia a abordar.

O médico dentista precisa averiguar se possui todas as competências técnicas e de segurança necessárias para o procedimento a realizar. Caso contrário, o paciente deve ser reencaminhado para um hospital com serviço de estomatologia ou para outro médico dentista que assegure essas competências (SDCEP, 2022).

### **3.2.2 Risco tromboembólico e hemorrágico**

A gestão de pacientes em terapia anticoagulante representa um desafio clínico principalmente quando submetidos a procedimentos cirúrgicos orais. Apresentam um risco maior de complicações hemorrágicas graves assim como um maior risco de eventos tromboembólicos significativos. Há que determinar a interrupção ou manutenção da terapêutica anticoagulante com base nestes fatores (Douketis et al., 2012).

Spyrououlos & Douketis (2012), propõem uma divisão do risco tromboembólico em risco baixo, moderado e elevado (Tabela 3), consoante a probabilidade de ocorrerem eventos tromboembólicos. (Spyrououlos & Douketis et al., 2012).

**Tabela 3:** Divisão do grau de risco tromboembólico (adaptado Spyrououlos & Douketis, 2012).

<b>Grau de risco</b>	<b>Válvula Cardíaca Mecânica</b>	<b>Fibrilhação Atrial</b>	<b>TEV</b>
<b>Baixo</b>	Próteses valvulares aórticas <i>bileaflet</i> sem FA nem outros riscos de fatores	CHADS de 0 a 2 (sem AVC ou TEV prévios)	TEV > 12 meses sem outros fatores de risco associados
<b>Moderado</b>	Próteses valvulares aórticas <i>bileaflet</i> com um ou mais fatores de risco (FA, AVC prévio, hipertensão, insuficiência cardíaca, idade > 75 anos)	CHADS entre 3 e 4	TEV nos últimos 3 a 12 meses; Trombofilia não-grave; TEV recorrente; Cancro ativo (tratado nos últimos 6 meses ou paliativos).
<b>Elevado</b>	Próteses da válvula mitral; Próteses da válvula aórtica; AVC recente (nos últimos 6 meses)	CHADS entre 5 e 6; AVC recente (nos últimos 3 meses); Doença cardíaca valvular reumática.	TEV recente (nos últimos 3 meses); Trombofilia grave

CHADS (CHADS<sub>2</sub> score); FA (fibrilhação atrial); TEV (tromboembolismo venoso); AVC (acidente vascular cerebral).

O risco de hemorragia está dependente de um conjunto de fatores, desde fatores locais e sistêmicos do paciente até ao tipo de tratamento dentário, sendo mais agravado em pacientes em terapia anticoagulante (Mata et al., 2018; SDCEP 2022).

Os tratamentos dentários, incluindo a cirurgia de colocação de implantes, podem ser classificados consoante o seu risco de sangramento. Dividem-se em hemorragia

improvável e provável. A hemorragia provável subdivide-se em baixo e alto risco (Mata et al., 2018; SDCEP 2022).

Os tratamentos dentários podem ser divididos quanto ao seu risco hemorrágico (Tabela 4). Contudo, é de salientar que esta classificação serve apenas como orientação dos graus de risco hemorrágico, devendo o médico dentista estudar e avaliar cada paciente individualmente (SDCEP, 2022).

**Tabela 4:** Classificação dos tratamentos dentários quanto ao seu risco hemorrágico (adaptado Mata et al., 2018).

Hemorragia improvável	Hemorragia provável	
	Baixo risco	Alto risco
Anestesia local (infiltrativa, intraligamentar, bloqueio do nervo mentoniano)	Extrações simples (1 a 3 dentes)	Extrações complexas (>3 dentes)
Anestesia local (bloqueio do nervo dentário inferior ou outro tronco nervoso)	Incisão e drenagem de abscessos intraorais	Elevação de retalho: - Cirurgia periodontal; - Cirurgia pré-protética; - Cirurgia periradicular; - Alongamento coronário; - Cirurgia colocação de implantes.
Exame periodontal básico	Periodontograma	Recontorno gengival
Destartarização	Alisamento radicular	Biopsias
Restaurações diretas e indiretas (com margem supragengival)	Restaurações diretas e indiretas (com margem subgengival)	
Endodontia convencional		
Procedimentos protéticos		
Ortodontia		

### **3.2.3 Interrupção versus Manutenção da terapia anticoagulante**

Existe falta de estudos conclusivos e consensuais sobre a maneira de abordar pacientes em terapêutica anticoagulante submetidos a cirurgia implantar. Diferentes abordagens podem ser tomadas na gestão da anticoagulação. Abordagem varia entre a interrupção da terapêutica, suspensão da mesma antes do procedimento cirúrgico ou protocolos com HBPM (Minagarro-de-León et al., 2014; Dawoud et al., 2021).

Os riscos hemorrágicos e tromboembólico não estão apenas dependentes do tipo de anticoagulante, mas também da invasividade da cirurgia.

A cirurgia implantar abrange desde a colocação de um único implante imediato após exodontia até à cirurgia reconstrutiva oral bi-maxilar complexa (implantes zigomáticos ou pterigóides) associados a enxertos (Dawoud et al., 2021).

Para muitos autores e a *Scottish Dental Effectiveness Programme* (SDCEP) classificam a cirurgia de colocação de implantes como um procedimento de alto risco hemorrágico (Dawoud et al., 2021; SDCEP, 2022).

Os anticoagulantes antagonistas da vitamina K, como a varfarina, possuem diversas interações farmacológicas com outros medicamentos e por terem uma janela terapêutica reduzida, necessitam de uma monitorização periódica e rigorosa de valores de INR. Antes do procedimento (véspera ou no próprio dia) o médico dentista deve, através dos testes laboratoriais pedidos, avaliar o INR do paciente. Existem diversas estratégias pré-operatórias, como a suspensão dos AVK dias antes da cirurgia e terapêutica com HBPM (Tabela 5). A realização ou adiamento da cirurgia dependerá do valor de INR apresentado no dia do procedimento (Rocha, M. et al., 2023; Varfine® RCM, 2023).

**Tabela 5:** AVK e medidas pré-operatórias (adaptado de Martins & Lopes et al., 2020)

<b>Baixo Risco Trombótico (pré-operatório)</b>	<b>Elevado Risco Trombótico (pré-operatório)</b>
Avaliar funções renal, hepática e plaquetária	Avaliar funções renal, hepática e plaquetária
Suspender Varfarina 5 dias ou Acenocumarol 3 dias	Suspender Varfarina 5 dias ou Acenocumarol 3 dias
INR na manhã ou véspera: - INR < 1,5 realizar procedimento - INR 1,5-2 avaliar risco/benefício do procedimento. Caso necessário, administrar Vitamina K - INR > 2 adiar a intervenção ou administrar Vitamina K	Iniciar HBPM de acordo com o risco tromboembólico 1 dia após a interrupção do AVK. Última toma de HBPM 24 horas antes da cirurgia
	INR ≤ 24h : - INR ≤ 1,5 realizar procedimento - INR 1,5-2 avaliar risco/benefício da intervenção. Se necessário, administrar Vitamina K - INR ≥ 2 adiar cirurgia ou administrar Vitamina K

AVK (antagonista da vitamina K); INR (razão normalizada internacional); HBPM (heparina baixo peso molecular).

Em relação aos DOAC, estes possuem um tempo de semi-vida curta, sendo a sua ação passível de reversão. Na literatura atual, existe uma escassez de evidências científicas sobre diretrizes específicas para o manuseamento de pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos submetidos a tratamentos dentários, devido à recente introdução no mercado (Isola et al., 2015).

Mata et al. (2018), defendem que para a maioria dos procedimentos a terapia anticoagulante deve ser mantida, devido ao facto destes anticoagulantes possuírem

poucas interações farmacológicas e uma farmacocinética previsível, sem necessidade de monitorização regular dos valores de INR. Contudo, o risco hemorrágico associado à intervenção tem de ser considerado. Em procedimentos de baixo risco a suspensão é desnecessária, contudo para procedimentos de alto risco de hemorragia, pode ser considerada a sua suspensão. A decisão de suspensão da terapia anticoagulante com DOAC's está dependente da função renal do paciente (clearance de creatina) em intervenções mais invasivas (Tabela 6). Para regimes diários, normalmente suspende-se a dose da manhã, ou a dose da tarde, 2 dias antes do procedimento. Para regimes bi-diários, a última dose deve ser na manhã anterior ao dia do procedimento. A terapêutica deve ser retomada 6h após o tratamento realizado (Mata et al., 2018; Martins & Lopes, 2020).

A suspensão de qualquer terapia anticoagulante tem de ser uma decisão pensada, tomada em conjunto com o médico assistente do paciente (hematologista) e individualizada, tendo em conta o perfil de risco do paciente (Mata et al., 2018; SDCEP, 2022).

**Tabela 6:** Tempo de última dose de DOAC antes da intervenção cirúrgica (adaptado de Mata et al., 2018).

	Inibidor da Trombina		Inibidores do Fator Xa	
	<i>Risco Moderado</i>	<i>Alto Risco</i>	<i>Risco Moderado</i>	<i>Alto Risco</i>
ClCr ≥ 80mL/min	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
ClCr 50-79 mL/min	≥36h	≥72h	≥24h	≥48h
ClCr 30-49 mL/min	≥48h	≥96h	≥24h	≥48h
ClCr 15-29 mL/min	Contra-indicado	Contra-indicado	≥36h	≥48h
ClCr ≤ 15 mL/min	Contra-indicado para uso de DOAC			
Sem necessidade de terapêutica ponte com HBPM				

Clearance de creatina (ClCr); DOAC (anticoagulantes orais diretos); HBPM (heparina baixo peso molecular).

As intervenções cirúrgicas de risco elevado, como o caso da cirurgia de colocação de implantes, devem ser marcadas no início da manhã, assegurando menores riscos de complicações hemorrágicas e tromboembólicas. Estes procedimentos devem ser igualmente agendados no começo da semana, para que em situações de hemorragia nas primeiras 24-48 horas após a cirurgia, estar assegurado qualquer tipo de auxílio necessário (Martins & Lopes, 2020; SDCEP, 2022).

O planejamento prévio e individualizado a cada paciente por parte do médico dentista é crucial para uma intervenção menos invasiva e mais segura (Martins & Lopes, 2020; SDCEP 2022).

**Tabela 7:** Medidas pré-operatórias em procedimentos de elevado risco de hemorragia (adaptado Rocha, M. et al., 2023).

<b>Procedimentos com elevado risco de hemorragia</b>	
<b>AVK</b>	<b>DOAC's</b>
Suspensão da Varfarina 5 dias/ Acenocumarol 3 dias antes da intervenção (no dia confirmar se INR < 1.5; se INR > 2: adiar procedimento ou administração vitamina K	<b>Rivaroxabano:</b> - TFG ≥ 50 mL/min: suspende ≥ 48h - TFG < 50 mL/min: suspende ≥ 60h
<b>Bridging</b> com HBPM em pacientes com risco tromboembólico moderado a alto (início após 1 dia de interrupção de AVK; última toma de HBPM 24 antes da intervenção)	<b>Apixabano:</b> - TFG ≥ 50 mL/min: suspende ≥ 60h - TFG < 50 mL/min: suspende ≥ 72h
	<b>Dabigatran:</b> - TFG ≥ 80 mL/min: suspende ≥ 48h - TFG ≥ 50 mL/min: suspende ≥ 72h - TFG < 50 mL/min: suspende ≥ 96h - TFG < 30 mL/min: suspende ≥ 120h
	<b>Edoxabano:</b> - TFG ≥ 30 mL/min: suspende ≥ 48h

AVK (antagonista da vitamina K); DOAC's (anticoagulantes orais diretos); TFG (taxa de filtração glomerular); HBPM (heparina baixo peso molecular); INR (razão normalizada internacional).

### 3.3 Medidas Operatórias

#### 3.3.1 Anestesia

O uso de um anestésico local com vasoconstrição é recomendado, como por exemplo, a adrenalina, para uma melhor hemóstase local. A anestesia com vasoconstritor deve ser

aplicada por via infiltrativa ou intraligamentar. Os bloqueios regionais devem ser evitados (Ria et al., 2017; SDCEP, 2022).

Segundo um estudo prospectivo realizado por Bajkin & Todorovic (2012), com 352 pacientes em terapia anticoagulantes submetidos a 560 injeções de anestésicos locais (119 anestésias de bloqueio do nervo alveolar inferior e as restantes 449 anestésias infiltrativas e intraligamentares), verificou-se somente em 2 pacientes complicações hemorrágicas, na forma de hematomas na parte anterior do pavimento da boca após a administração de anestesia infiltrativa na região da fossa sublingual da mandíbula. Os hematomas desapareceram espontaneamente ao fim de poucos dias. Os bloqueios regionais apresentam um potencial risco de hemorragia para o espaço pterigomandibular e resultante obstrução das vias aéreas. Este estudo concluiu que a técnica anestésica regional pode ser utilizada em pacientes com valores de INR dentro do intervalo terapêutico recomendado, devendo a anestesia ser administrada com uma agulha fina (27G) por ter menor probabilidade de lesionar os tecidos (Bajkin & Todorovic, 2012).

### 3.3.2 Técnica Cirúrgica

As intervenções cirúrgicas devem ser o menos invasivas e o mais seguras possíveis. Cabe ao médico dentista antes do procedimento, planejar e elaborar um protocolo de forma a evitar complicações hemorrágicas relevantes (SDCEP, 2022).

A incisão cirúrgica deve ser, sempre que possível, afastada de estruturas com maior risco hemorrágico, como vasos sanguíneos, artéria palatina, veia e artéria lingual e do nervo alveolar inferior, facilitando o encerramento da superfície lesada sobre o osso e a compressão no caso de hemorragia. Deve haver um cuidado acrescido aquando do descolamento da mucosa e periósteo (Curto, Albaladejo & Alvarado, 2017).

Não existem protocolos definidos para uma intervenção mais segura e atraumática na cirurgia implantar. Alguns autores referem o uso de técnicas menos invasivas, se possível, sem retalhos gengivais, ou *flapless*. Porém estas técnicas devem ser cuidadosamente planeadas devido à probabilidade de complicações em relação à perfuração da cortical

lingual mandibular e de vasos sanguíneos maiores (Zoman et al., 2013; Madrid & Sanz, 2009).

Em situações de exodontia, sempre que possível, deve ser feita a odontosseção do dente a extrair (Ferrieri et al., 2007).

A sutura constitui-se como um fator de hemóstase mecânica, tendo como finalidade o fecho da lesão cirúrgica, permitindo a estabilização do coágulo e caso seja preciso, estabilização do material hemostático no alvéolo (SDCEP, 2022).

Alguns autores defendem o uso de suturas reabsorvíveis, por haver uma menor acumulação de placa bacteriana e a sua remoção ser mais atraumática em comparação com as suturas não reabsorvíveis (Kammerer et al., 2015).

### **3.3.3 Agentes Hemostáticos**

A hemorragia esperada deve ser cautelosamente calculada, estando sempre presente o papel importante da hemóstase. Existem diversas medidas hemostáticas com diferentes mecanismos de ação. Estas medidas podem ser mecânicas, químicas, radiológicas e cirúrgicas. A compressão local é a primeira técnica de hemóstase a ser usada, e em alguns casos, por si só, é capaz de garantir a hemostasia (Albanni 2017; SDCEP 2022).

A avaliação especializada e individualizada do paciente não pode ser substituída por qualquer medida hemostática (Albanni, 2017).

#### Celulose Regenerada Oxidada

A celulose regenerada oxidada tem como finalidade eliminar as impurezas. Este agente hemostático atua como tampão da superfície hemorrágica, mantendo as plaquetas e os eritrócitos. Possui um baixo pH e a sua coloração acastanhada deve-se à hemólise e à liberação de hemoglobina dos eritrócitos. A sua aplicação é recomendada em superfícies de exsudação. O seu tempo de reabsorção demora cerca de 4 a 8 meses e varia consoante a quantidade de celulose aplicada (Albanni, 2017).

### Esponja de gelatina

As esponjas de gelatina reabsorvíveis, como o Gelatamp®, são utilizadas no controlo de hemorragia pós-extração, assim como no controlo de infeção e alvéolo seco (Ria et al., 2017).

A gelatina é produzida através da derme e tendões bovinos ou equinos. Este agente liga-se à superfície hemorrágica para a formação de tampões de hemorragia. Possui um pH neutro, permitindo que a sua aplicação em conjunto com a trombina, aumente o efeito de hemóstase. O seu tempo de reabsorção é de 4 a 6 semanas, sendo uma melhor escolha que a cera óssea. Está contraindicada em superfícies infetadas, cavidades adjacentes a estruturas vitais e em defeitos ósseos. Também está contraindicada em pacientes alérgicos a produtos de origem suína e em formação de granulomas (Albanni, 2017).

### Selante de Fibrina

Agente hemostático ativo, fluido que adere à superfície hemorrágica, estabilizando o coágulo. Estes selantes, como o Tisseel®, são constituídos por fibrinogénio humano, trombina bovina e antifibrinolítico (aprotinina ou ácido tranexâmico (Albanni, 2017).

A trombina atua sobre o fibrinogénio, produzindo fibrina e aprotinina e aumentando a estabilidade do coágulo. O selante é administrado através da técnica da seringa dupla. O uso em excesso pode criar uma camada espessa na superfície lesionada, interferindo com a cicatrização (Albanni, 2017)

Deve ser evitado a sua aplicação por via intravascular devido a possibilidade de formação de trombos e em casos de hipersensibilidade a produtos de origem bovina ou à aprotinina (Albanni, 2017).

### Colagénio hemostático

O colagénio, assim como a esponja de gelatina, é de origem animal. Possui uma hemóstase rápida, provoca menos edema e menos reação alérgica em comparação com os outros agentes hemostáticos. Adere às superfícies lesadas, promovendo a agregação

plaquetária e ativando a via intrínseca da cascata de coagulação. O colagénio bovino é o agente hemostático mais adequado a aplicar em superfícies próximas a estruturas nervosas e é o hemostático mais indicado para a cicatrização óssea (Albanni, 2017).

A cera óssea deve ser evitada em pacientes anticoagulados submetidos a cirurgia de colocação de implantes, por não ser reabsorvível e ser aplicada diretamente no osso, atuando como tampão (Albanni, 2017).

### Ácido Tranexâmico

A plasmina tem como finalidade a degradação do coágulo sanguíneo já formado por ação proteolítica e é ativada pela ligação da fibrina formada. O ácido vai se ligar ao plasminogénio, impedindo a sua ligação à fibrina e conseqüente ativação. Deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal devido à toxicidade, em pacientes grávidas, uma vez que o ácido tranexâmico atravessa a placenta e em pacientes com convulsões. É eficaz em situações de estados hiperfibrinolíticos relacionados a lesões tecidulares, choque e hipóxia (Albanni et al., 2017)

### **3.4 Medidas pós-operatórias**

Cabe ao Médico Dentista, depois de uma intervenção cirúrgica, como a cirurgia implantar, explicar e facultar ao paciente todos os cuidados pós-operatórios por escrito, assim como todo o procedimento a seguir caso ocorra alguma complicação hemorrágica significativa (Costa et al., 2013; SDCEP, 2022).

As medidas pós-operatórias a serem seguidas por pacientes em terapia anticoagulante, na sua maioria, são as mesmas medidas seguidas por outros grupos de pacientes. Os pacientes em terapêutica anticoagulante, contudo, devem seguir estes cuidados de uma maneira mais metódica, com a finalidade de evitar complicações pós-operatórias relevantes (SDCEP, 2022).

No geral, os cuidados pós-operatórios indicados são (SDCEP, 2022):

- Fazer compressão com uma gaze esterilizada por 30 minutos, após a intervenção. Caso a hemorragia persista, colocar uma nova gaze;
- Aplicar gelo, em intervalos de 5 a 10 minutos, durante as primeiras 24 horas, na região cirúrgica;
- Evitar bochechar e cuspir nas primeiras 24 horas;
- Lavar os dentes e a língua, evitando a área intervencionada nas primeiras 24 horas;
- Efetuar uma dieta mole, fria e líquida nas primeiras 48 horas;
- Evitar baixar a cabeça e realizar esforços físicos;
- Evitar fumar nas primeiras 24 horas;
- Dormir com a cabeceira levantada (45 graus), sem apoiar a região intervencionada;
- Cumprir a terapia medicamentosa prescrita;
- Em caso de hemorragias excessivas consultar o médico dentista;
- Em caso de ter sido realizada sutura, e esta não for reabsorvível, regressar dentro do período de 8 dias para remoção da sutura.

A hemorragia pós-operatória é considerada relevante se persistir 12 horas a seguir ao tratamento realizado. Caso aconteça, recomenda-se ao paciente fazer compressão com uma gaze embebida em antifibrinolítico na região cirúrgica, durante 20 minutos. Se a hemorragia após esse período persistir, deve contactar o médico dentista ou encaminhar-se ao serviço de urgência, para avaliação e controlo da hemorragia através da administração de medidas hemostáticas, como referidas anteriormente, para reverter o efeito anticoagulante (Malmquist, Jay P., 2011; Fakhri et al., 2015).

A prescrição de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos deve ser cautelosamente avaliada e discutida em conjunto com o médico assistente (Isola et al., 2015; Kaplovitch & Dounaevskaia, 2019).

Antibióticos como a claritromicina e a eritromicina (macrólidos), por terem uma ação (inibidores da síntese proteica, especificamente, da CYP3A4) sobre as enzimas que

intervêm na farmacocinética dos anticoagulantes, devem ser evitadas, sobretudo em DOACs (Kaplovitch & Dounayskaia, 2019).

A prescrição de analgésicos, como por exemplo, o paracetamol, deve ser discutida, pois a sua administração prolongada pode aumentar o efeito anticoagulante da terapêutica, contudo em doses recomendadas é uma opção segura juntamente com os opióides (Scully & Wolf, 2002; Kaplovitch & Dounayskaia, 2019).

Em relação aos AINEs, uma vez que a sua administração concomitante com a terapêutica anticoagulante, aumenta o risco de hemorragia inibindo as plaquetas, devem ser evitados. No controlo da dor, o paracetamol é a alternativa mais segura (Kaplovitch & Dounayskaia, 2019; Varfine®, 2023).

### **3.5 Estudos Clínicos**

Atualmente existem poucos estudos na avaliação do risco hemorrágico em pacientes anticoagulados submetidos a cirurgia de colocação de implantes (Bacchi et al., 2011; Clemm et al., 2015; Gómez-Moreno et al., 2016<sup>a</sup>; Gómez-Moreno et al., 2016<sup>b</sup>).

Um estudo realizado por Bacchi et al., 2011, pacientes em terapêutica anticoagulante com varfarina foram submetidos a cirurgias de colocação de implantes, sem a suspensão ou modificação do tratamento anticoagulante. 159 implantes foram colocados em 50 pacientes anticoagulados com valores de INR < 3. O estudo contou com intervenções cirúrgicas mais invasivas, como cirurgia de levantamento do seio maxilar, realizado em 30 pacientes. Observou-se complicações hemorrágicas pós-operatórias em apenas 2 pacientes. Estes eventos de hemorragia, contudo, foram rapidamente controlados com a compressão de uma gaze embebida em antifibrinolítico (ácido tranexâmico), 3 vezes por dia, durante 4 dias. Conclui-se que a cirurgia implantar pode ser efetuada em pacientes em terapia anticoagulante com varfarina sem a sua suspensão, em conjunto com medidas hemostáticas locais (Bacchi et al., 2011).

Outro estudo, Ciemm et al., 2015, que incluiu pacientes em terapia anticoagulante (AVKs e DOACs) e antiagregantes plaquetários, foram realizadas diferentes cirurgias com

diversos graus de invasividade de colocação de implantes. Inúmeras intervenções cirúrgicas, instalação de implantes dentários quer unitários quer múltiplos, reabertura de implantes, levantamento do seio maxilar e reconstruções alveolares com enxertos autógenos e alógenos. Este estudo envolveu um total de 564 pacientes (117 pacientes em terapêutica anticoagulante ou antiagregante e os outros 447 pacientes não anticoagulados). Dos 117 pacientes em terapias anticoagulantes ou antiagregantes, 56 eram pacientes anticoagulados. Dos pacientes anticoagulados, 32 estavam em terapia com AVKs, 8 substituíram a terapêutica com AVKs por HBPM e 16 pacientes estavam em terapia com DOACs. Os resultados demonstraram que dos 564 pacientes, apenas 7 tiveram complicações hemorrágicas pós-operatórias, onde 3 pacientes eram não-anticoagulados, 2 pacientes em medicação com AVK, 1 paciente com modificação para a terapêutica com HBPM e outro paciente em uso de antiagregantes plaquetários. Nenhum paciente em terapêutica com DOACs teve complicações hemorrágicas significativas. Conclui-se que independentemente do grau de invasividade, as cirurgias implantares são seguras para os pacientes anticoagulados, sendo importante a aplicação de medidas hemostáticas em conjunto com uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva (Ciemm et al., 2015).

Gómez et al., 2016a, elaborou um estudo relativamente à cirurgia implantar em pacientes em tratamento com rivaroxabano. Um total de 57 pacientes fizeram parte do estudo, onde 39 dos pacientes eram não-anticoagulados e os outros 18 pacientes em terapêutica com rivaroxabano, pelo menos seis meses antes do procedimento cirúrgico. Não houve suspensão nem alteração da terapia anticoagulante e foram utilizadas medidas hemostáticas locais nos procedimentos cirúrgicos de todos os pacientes. Apenas 3 pacientes tiveram complicações de hemorragia pós-cirúrgica. Desses 3 pacientes, somente 1 paciente estava em terapêutica com rivaroxabano.

Verificou-se não haver diferenças significativas no risco de hemorragia pós-operatória entre os dois grupos de pacientes (Gómez et al., 2016a).

Outro estudo realizado pelos mesmos autores, desta vez, em relação à colocação de implantes em pacientes em terapêutica anticoagulante com dabigatrano, incluiu um total de 71 pacientes. Destes 71 pacientes, 29 estavam em tratamento com dabigatrano pelo menos seis meses antes do procedimento cirúrgico e os outros 42 pacientes, saudáveis.

Foram observadas complicações hemorrágicas pós-operatórias em 4 pacientes, 2 em terapêutica anticoagulante e os restantes não anticoagulados. De uma forma semelhante ao estudo anterior, não se verificaram diferenças no risco hemorrágico entre os diferentes grupos de estudo. Contudo, neste estudo, optaram pela suspensão do dabigatrano 12 horas antes das cirurgias e a sua reintrodução, 8 horas após o procedimento (Gómez et al., 2016b).

Galetti et al., 2020, realizaram um estudo de colocação de implantes em pacientes em medicação com rivaroxabano. 12 pacientes estiveram envolvidos, 8 mulheres e 4 homens. Dos 12 pacientes, 1 paciente tinha diabetes tipo II, 1 apresentava outras patologias como hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crónica e o terceiro apresentava apenas doença pulmonar obstrutiva crónica. 57 implantes dentários foram inseridos. 6 pacientes com 4 implantes, 3 pacientes submetidos à colocação de 5 implantes e os restantes com 6 implantes dentários. 12 dos 57 implantes foram implantados logo após as extrações dos dentes naturais e enxerto ósseo peri-implantar. Durante as cirurgias, apenas 3 pacientes tiveram hemorragias ligeiras, controladas rapidamente apenas com a compressão de uma gaze. Houve apenas 3 pacientes com complicações pós-operatórias devido a uma ligeira exsudação da incisão da região lesada. Apenas um paciente necessitou da compressão com uma gaze embebida em ácido tranexâmico. Concluiu-se que a colocação de implantes múltiplos pode ser realizada sem complicações hemorrágicas significativas com a suspensão por 24h do rivaroxabano (Galetti et al., 2020).

### III- CONCLUSÃO

Com os avanços da medicina dentária, e numa sociedade cada vez mais envelhecida, mas consciente em relação à sua saúde oral, aumentaram significativamente o número de pacientes submetidos aos mais diversos procedimentos dentários, nomeadamente, à implantologia.

Pacientes que apresentam comorbidades relevantes, como o uso de anticoagulantes, representa um desafio, dada a sua predisposição para a hemorragia e à necessidade de garantir a estabilidade hemostática durante as intervenções cirúrgicas implantares.

O planeamento e manuseamento adequados para este grupo de pacientes é fundamental para minimizar os riscos de complicações quer hemorrágicas quer tromboembólicas. A decisão de interromper ou manter a terapêutica anticoagulante deve ser individualizada, considerando o anticoagulante administrado, o perfil de risco do paciente para complicações tromboembólicas, extensão e grau de invasividade e complexidade da cirurgia.

Os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, por possuírem uma janela terapêutica reduzida, diversas interações farmacológicas e alimentares e necessidade de monitorização periódica, requer uma atenção extra e reforçada por parte do médico dentista. Um correto protocolo cirúrgico inclui o auxílio de testes laboratoriais, nomeadamente, do teste de INR. A estratégia para minimizar riscos hemorrágicos e eventos tromboembólicos pode passar por suspensão da terapêutica dias antes da cirurgia, modificação da terapêutica por HBPM ou pela manutenção da terapêutica. No dia da cirurgia, a realização ou adiamento da mesma, dependerá do valor de INR apresentado pelo paciente no dia ou na véspera da cirurgia.

Em relação aos DOACs, são uma alternativa recente aos antagonistas da vitamina K. Estes dividem-se em inibidores da trombina, no caso do dabigatrano e em inibidores do fator Xa, sendo comercializados em Portugal o rivaroxabano, apixabano e o edoxabano.

Ao contrário dos anticoagulantes convencionais, os anticoagulantes orais diretos possuem menos interações farmacológicas, não necessitando de monitorização regular e periódica dos valores de INR. Por possuírem um tempo de semi-vida curto e a sua ação ser reversível, a suspensão 48 horas antes da cirurgia é suficiente para garantir a segurança e evitar riscos maiores, para procedimentos de alto risco de hemorragia. Segundo vários autores a terapia com DOACs deve ser mantida durante os procedimentos cirúrgicos, todavia o risco de hemorragia inerente à intervenção deve ser considerado.

As guidelines existentes para a cirurgia oral de alto risco, onde se inclui a cirurgia de colocação de implantes, recomendam a suspensão na maioria dos casos da terapêutica anticoagulante dias antes da intervenção cirúrgica. Apesar da falta de evidências científicas em relação à anticoagulação e a implantologia, alguns estudos concluem que não existe diferenças relevantes entre pacientes saudáveis e pacientes anticoagulados. Não se verificaram riscos hemorrágicos maiores em pacientes que mantiveram a terapia anticoagulante submetidos à colocação de implantes. Nos escassos casos de hemorragia pós-operatória, a compressão de uma gaze embebida com antifibrinolítico foi suficiente para controlar o sangramento.

Contudo, existem lacunas na literatura que devem ser abordadas por estudos futuros, que comparem diretamente o desfecho de pacientes que mantêm a terapia anticoagulante ou suspendem a anticoagulação em diferentes tipos de cirurgias implantares, desde a colocação de um implante unitário até a intervenções mais traumáticas e complexas como o levantamento do seio maxilar e reconstrução alveolar com o uso de enxertos.

Em suma, com a crescente demanda por implantes dentários e o aumento da população idosa em terapia anticoagulante, os médicos dentistas devem ter conhecimentos sobre melhores práticas clínicas, sempre baseadas e fundamentadas em evidências científicas. A manutenção do uso de anticoagulantes, aliado a um planeamento cirúrgico detalhado e individualizado e o uso de medidas hemostáticas adequadas, demonstram ser uma abordagem correta e segura para reduzir os riscos associados a este grupo de pacientes, assegurando o bem-estar do paciente e o sucesso da cirurgia. Embora seja um desafio, a abordagem destes casos deve priorizar a segurança do paciente e a preservação da sua saúde oral.

## IV-BIBLIOGRAFIA

Ajmal, M., Friedman, J., Sipra, Q. U. A. R., & Lassar, T. (2021). Rivaroxaban: Expanded Role in Cardiovascular Disease Management-A Literature Review. *Cardiovascular therapeutics*, 2021, 8886210. <https://doi.org/10.1155/2021/8886210>

Albanni, H. (2019). Local Hemostatic Measures in Oral and Maxillofacial Surgery. *Journal of Oral & Dental Health*. doi: 10.33140/jodh.03.02.17

Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2019). On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clinical implant dentistry and related research*, 21 Suppl 1, 4–7. <https://doi.org/10.1111/cid.12742>

Alsaadi, G., Quirynen, M., Komárek, A., & van Steenberghe, D. (2008). Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clinical oral implants research*, 19(7), 670–676. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01534.x>

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

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

Bacci, C., Berengo, M., Favero, L., & Zanon, E. (2011). Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: a prospective case-control study. *Clinical*

*oral implants research*, 22(2), 151–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01963.x>

Bajkin, B. V., & Todorovic, L. M. (2012). Safety of local anaesthesia in dental patients taking oral anticoagulants: is it still controversial? *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 50(1), 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2010.11.002>

Becker R. C. (2021). Factor Xa inhibitors: critical considerations for clinical development and testing. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 52(2), 397–402. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02455-x>

Brandão, G. M. S., Cândido, R. C. F., Rollo, H. A., Sobreira, M. L., & Junqueira, D. R. (2018). Direct oral anticoagulants for treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews. *Jornal vascular brasileiro*, 17(4), 310–317. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.005518>

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

Çay, S., & Kasap, M. (2023). Edoxaban Anticoagulation in Atrial Fibrillation: Real-World Data and Evidence. Atrial Fibrilasyonda Edoxaban Antikoagülasyon: Gerçek Dünya Verileri ve Kanıtları. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 51(8), 565–573. <https://doi.org/10.5543/tkda.2023.73869>

Chaushu L, Perez N, Botticelli D, Xavier SP, Kolerman R, Masri D. The Effect of Anticoagulants on Early Implant Failure: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Functional Biomaterials*. 2023; 14(4):186. <https://doi.org/10.3390/jfb14040186>

Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res*. 2016 Oct;27(10):1274-1282.

Costa, F. W. G., Rodrigues, R. R., Sousa, L. H. T. De, Carvalho, F. S. R., Chaves, F. N., Fernandes, C. P., ... Soares, E. C. S. (2013). Local hemostatic measures in anticoagulated patients undergoing oral surgery: a systematized literature review. *Acta Cirúrgica Brasileira / Sociedade Brasileira Para Desenvolvimento Pesquisa Em Cirurgia*, 28(1), 78–83. <http://doi.org/10.1590/S0102-86502013000100013>

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

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

Davis, C., Robertson, C., Shivakumar, S., & Lee, M. (2013). Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *Journal (Canadian Dental Association)*, 79, d74.

Davies J. E. (2003). Understanding peri-implant endosseous healing. *Journal of dental education*, 67(8), 932–949.

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>

De Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L., Andreotti, F., Arnesen, H., Bachmann, F., Baigent, C., Huber, K., Jespersen, J., Kristensen, S. D., Lip, G. Y., Morais, J., Rasmussen, L. H., Siegbahn, A., Verheugt, F. W., Weitz, J. I., & European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease (2013). General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thrombosis and haemostasis*, *109*(4), 569–579. <https://doi.org/10.1160/TH12-10-0772>

Di Minno, A., Frigerio, B., Spadarella, G., Ravani, A., Sansaro, D., Amato, M., Kitzmiller, J. P., Pepi, M., Tremoli, E., & Baldassarre, D. (2017). Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood reviews*, *31*(4), 193–203. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>

Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Spencer, F. A., Mayr, M., Jaffer, A. K., Eckman, M. H., Dunn, A. S., & Kunz, R. (2012). Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, *141*(2 Suppl), e326S–e350S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2298>

*Eliquil, INN-rivaroxaban*. (s.d). European Medicines Agency (EMA). Disponível em [https://www.ema.europa.eu/pt/documents/overview/eliquis-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/pt/documents/overview/eliquis-epar-summary-public_pt.pdf)

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

Fakhri, H. R., Janket, S. J., Jackson, E. A., Baird, A. E., Dinnocenzo, R., & Meurman, J. H. (2013). Tutorial in oral antithrombotic therapy: biology and dental implications. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, *18*(3), e461–e472. <https://doi.org/10.4317/medoral.19140>

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

Ferreira, C. N., Sousa, M. O., Dusse, L. M. S. & Carvalho, M. G. (2010). O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 32(5), 416–421. doi: 10.1590/S1516- 84842010000500016

Ferrieri, G. B., Castiglioni, S., Carmagnola, D., Cargnel, M., Strohmenger, L. & Abati, S. (2007). Oral Surgery in Patients on Anticoagulant Treatment Without Therapy Interruption. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(6), 1149–1154. doi: 10.1016/j.joms.2006.11.015

Foerster, K. I., Hermann, S., Mikus, G., & Haefeli, W. E. (2020). Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clinical pharmacokinetics*, 59(8), 967–980. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00879-x>

Franchi, M., Fini, M., Martini, D., Orsini, E., Leonardi, L., Ruggeri, A., Giavaresi, G., & Ottani, V. (2005). Biological fixation of endosseous implants. *Micron (Oxford, England: 1993)*, 36(7-8), 665–671. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2005.05.010>

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

Giannandrea, D., Mengoni, A., Carluccio, E., & Ambrosio, G. (2019). Practical considerations on anticoagulation reversal: spotlight on the reversal of dabigatran. *Vascular health and risk management*, 15, 139–142. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S181806>

Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Fernández-Cejas E, Delgado-Ruiz RA, Markovic A, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res*. 2016a Jun;27(6):730-3

Gómez-Moreno G, Fernández-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, de Carlos F, DelgadoRuiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. *Clin Oral Implants Res.* 2016b Jan 16 [no prelo].

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

Gupta, R., Gupta, N., & Weber, DDS, K. K. (2023). Dental Implants. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Guyton, A. C & Hall, J. E (20017) Hemostasis and Blood Coagulation. In Guyton A.C & Hall, J. E (Eds.) *Textbook of Medical Physiology* (13<sup>th</sup> ed., pp. 451-461). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.

Hamad Al Zoman, Samer Al Jetaily, Asirvatham Alwin Robert, Jagan Kumar Baskaradoss, Abdulaziz Al-Suwyyed, Sebastian Ciancio, Sultan Al Mubarak; Flapless Dental Implant Surgery for Patients on Oral Anticoagulants—The “WarLess Procedure”: A Report of 2 Cases. *J Oral Implantol* 1 May 2013; 39 (s1): 264–270. doi: <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00105>

Hamed, M. T., Abdullah Mously, H., Khalid Alamoudi, S., Hossam Hashem, A. B., & Hussein Naguib, G. (2020). A Systematic Review of Screw versus Cement-Retained Fixed Implant Supported Reconstructions. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 12, 9–16. <https://doi.org/10.2147/CCIDE.S231070>

Harter, K., Levine, M., & Henderson, S. O. (2015). Anticoagulation Drug Therapy: Review. *Western Journal of Emergency Medicine*, 16(1), 11–17. <http://doi.org/10.5811/westjem.2011.5.6700>

Hurst, K. V., O'Callaghan, J. M., & Handa, A. (2017). Quick reference guide to apixaban. *Vascular health and risk management*, 13, 263–267. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S121944>

- Isola G., Matarse G., Cordasco G., Rotondo, F., Crupi, A. & Ramaglia, J. (2015). Anticoagulant therapy in patients undergoing dental interventions: A critical review of the literature and current perspectives. *Minerva Stomatologica*, 64(1), 21–46. Disponível em <http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-stomatologica/archive.php?od=18Y2012\http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=J&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015157479>
- Israels, S., Schwetz, N., Boyar, R. & McNicol, A. (2006). Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. *Journal of the Canadian Dental Association*, 72(9), 827–8271. Disponível em <http://www.cdaadc.ca/jcda/vol-72/issue-9/827.pdf>
- Javed, A., Ajmal, M., & Wolfson, A. (2021). Dabigatran in cardiovascular disease management: A comprehensive review. *World journal of cardiology*, 13(12), 710–719. <https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i12.710>
- Julia, S., & James, U. (2017). Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *European cardiology*, 12(1), 40–45. <https://doi.org/10.15420/ecr.2017:11:2>
- 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. doi: 10.1007/s00784-014-1366-3
- Kaplovitch, E., & Dounaevskaia, V. (2019). Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 150(7), 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.02.011>
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2017). *FARMACOLOGIA BÁSICA E CLÍNICA* (13ª; De Lima Bispo (Estúdio Castellani), Ed.) 584-594.
- Kharm, M.Y., Sakka, S., Aus, G., Tarakji, B., & Nassani, M.Z. (2015). Anticoagulants and dental surgery- A Review. *International Journal of Dental Clinics*, 7. Disponível em (PDF) Anticoagulants and dental surgery .A review (researchgate.net)

Knaus, J., Schaffarczyk, D., & Cölfen, H. (2020). On the Future Design of Bio-Inspired Polyetheretherketone Dental Implants. *Macromolecular bioscience*, 20(1), e1900239. <https://doi.org/10.1002/mabi.201900239>

Lang, L. A., Hansen, S. E., Olvera, N., & Teich, S. (2019). A comparison of implant complications and failures between the maxilla and the mandible. *The Journal of prosthetic dentistry*, 121(4), 611–617. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.08.002>

Leucht, P., Kim, J. B., Wazen, R., Currey, J. A., Nanci, A., Brunski, J. B., & Helms, J. A. (2007). Effect of mechanical stimuli on skeletal regeneration around implants. *Bone*, 40(4), 919–930. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.10.027>

*Lixiana, INN-rivaroxaban*. (s.d). European Medicines Agency (EMA). Disponível em [https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/lixiana-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_pt.pdf)

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

Malmquist J. P. (2011). Complications in oral and maxillofacial surgery: management of hemostasis and bleeding disorders in surgical procedures. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 23(3), 387–394. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2011.04.006>

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

Martins, Rita & Lopes, Sara. (2020). *Gestão de doentes hipocoagulados na prática clínica no Serviço de Estomatologista do Centro Hospitalar de S. João*. Disponível em: [Gestão-de-doentes-hipocoagulados-na-prática-clínica-no-Serviço-de-Estomatologia-do-Centro-Hospitalar-de-S.-João.pdf](#) (ordemosmedicos.pt)

- Mata, A., Mendonça, C., Caramês, J., Aquino, J., Felino, A., Guerra, F., ... Marques, D. (2018). Normas de orientação clínica dos pacientes hipocoagulados em medicina dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 59(3), 131–139. doi: 10.24873/j.rpemd.2018.11.241
- Mavrogenis, A. F., Dimitriou, R., Parvizi, J., & Babis, G. C. (2009). Biology of implant osseointegration. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 9(2), 61–71.
- Mekaj, Y. H., Mekaj, A. Y., Duci, S. B., & Miftari, E. I. (2015). New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 967–977. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
- Mingarro-de-León, A., Chaveli-López, B., & Gavaldá-Esteve, C. (2014). Dental management of patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet treatment. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 6(2), e155–e161. <https://doi.org/10.4317/jced.51215>
- Mohseni, P., Soufi, A., & Chrcanovic, B. R. (2023). Clinical outcomes of zirconia implants: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 28(1), 15. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05401-8>
- Moy, P. K., Medina, D., Shetty, V., & Aghaloo, T. L. (2005). Dental implant failure rates and associated risk factors. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 20(4), 569–577.
- Padda, I. S., & Chowdhury, Y. S. (2023). Edoxaban. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), 515–523. doi:10.4103/0019-5049.144643
- Pandey, C., Rokaya, D., & Bhattarai, B. P. (2022). Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. *BioMed research international*, 2022, 6170452. <https://doi.org/10.1155/2022/6170452>

Pesse, M. S., De Macedo, L. D., Mestriner, S. F., & Nogueira Bataglioni, C. A. (2018). Protocolo de atendimento odontológico a pacientes usuários de terapia antitrombótica. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 23(2), 229–235. <https://doi.org/10.5335/rfo.v23i2.87>

Pjetursson, B. E., Asgeirsson, A. G., Zwahlen, M., & Sailer, I. (2014). Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of survival and complication rates in older and newer publications. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 29 Suppl, 308–324. <https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g5.2>

Pototski, M. & Amenábar, J. M. (2007). Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *Journal of Oral Science*, 49(4), 253–258. doi: 10.2334/josnusd.49.253

*Pradaxa, INN-dabigatran*. (s.d). European Medicines Agency (EMA). Disponível em [https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_pt.pdf)

Ramos, S. & Martins, S. (2013). Inovação na terapêutica anticoagulante. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 5, 194–207. Disponível em <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/45/34>

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

Ria, B., Wates, E., & Ria, S. (2017). A review of haemostasis following minor oral surgery procedures. *J Dent Health Oral Discord Ther*.2017; (1): 246-249. doi:10.15406/jdhodt.2017.07.00231

Ria, B., Wates, E., & Ria, S. (2017). A Review of Haemostasis Following Minor Oral Surgery Procedures. *Journal of dental health, oral disorders & therapy*, 7.

Ricca Gonçalves, L., & Robalo Nunes, A. (2022). Reversão do Dabigatran: Abordagem Prática [Dabigatran Reversal: A Practical Approach]. *Acta medica portuguesa*, 35(5), 394–398. <https://doi.org/10.20344/amp.17662>

Rocha, M., Silva, A., Lopes, C., & Silva, F. (2023). Gestão de Anticoagulantes e Antiagregantes Peri-Intervenção. Disponível em: <https://www.mgfamiliar.net/itemgenerico/algorithm-gestao-da-hipocoagulacao-e-antiagregacao-peri-intervencao/>

Rodrigues, E. S., Castilho-Fernandes, A., Covas, D. T., & Fontes, A. M. (2012). Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. *Revista da Universidade do Rio Verde*, 10(1), 218–233. doi:10.5892/ruvrv.2012.101.21823

Rupp, F., Scheideler, L., Olshanska, N., de Wild, M., Wieland, M., & Geis-Gerstorfer, J. (2006). Enhancing surface free energy and hydrophilicity through chemical modification of microstructured titanium implant surfaces. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 76(2), 323–334. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30518>

Schwarz, F., Sager, M., Ferrari, D., Herten, M., Wieland, M., & Becker, J. (2008). Bone regeneration in dehiscence-type defects at non-submerged and submerged chemically modified (SLActive) and conventional SLA titanium implants: an immunohistochemical study in dogs. *Journal of clinical periodontology*, 35(1), 64–75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01159>.

SDCEP. (2022). Management of Dental Patients Taking Anticoagulants or Antiplatelet Drugs. *Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme*, (March), acessado 12/08/2024. Disponível em: <https://www.sdcep.org.uk/media/hkthqm0b/sdcep-anticoagulants-guidance-methodology-2022.pdf>

Shemtov-Yona, K., & Rittel, D. (2015). An Overview of the Mechanical Integrity of Dental Implants. *BioMed research international*, 2015, 547384. <https://doi.org/10.1155/2015/547384>

Sotova, C., Yanushevich, O., Kriheli, N., Grigoriev, S., Evdokimov, V., Kramar, O., Nozdrina, M., Peretyagin, N., Undritsova, N., Popelyshkin, E., & Peretyagin, P. (2023). Dental Implants: Modern Materials and Methods of Their Surface Modification. *Materials (Basel, Switzerland)*, *16*(23), 7383. <https://doi.org/10.3390/ma16237383>

Spyropoulos, A. C., & Douketis, J. D. (2012). How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*, *120*(15), 2954–2962. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-415943>

Steffenello-Durigon, G., Arruda, C. C., Luz, F. F. da, & Burigo, A. C. G. (2018). Orientações de manejo perioperatório e no sangramento nos pacientes em uso de anticoagulantes orais diretos (AOD). *Revista De Medicina*, *97*(5), 476-485. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i5p476-485>

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

Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M. & Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis, *Physiological Reviews*, *93*, 327–358. doi: 10.1152/physrev.00016.2011

Vílchez, J. A., Gallego, P., & Lip, G. Y. H. (2014). Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, *5*(1), 8–20. <http://doi.org/10.1177/2042098613507945>

*Xarelto, INN-rivaroxaban*. (s.d). European Medicines Agency (EMA). Disponível em [ema.europa.eu/pt/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_pt.pdf](http://ema.europa.eu/pt/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pt.pdf)

Wittneben, J. G., Joda, T., Weber, H. P., & Brägger, U. (2017). Screw retained vs. cement retained implant-supported fixed dental prosthesis. *Periodontology 2000*, *73*(1), 141–151. <https://doi.org/10.1111/prd.12168>

Wu, X., Chen, S., Ji, W., & Shi, B. (2021). The risk factors of early implant failure: A retrospective study of 6113 implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 23(3), 280–288. <https://doi.org/10.1111/cid.12992>