



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ANTICOAGULAÇÃO ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRATAMENTO MÉDICO-DENTÁRIO: PROPOSTA DE NORMAS
TERAPÊUTICAS**

Trabalho submetido por
Andreia Filipa Guerreiro do Vale
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

fevereiro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ANTICOAGULAÇÃO ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS A
TRATAMENTO MÉDICO-DENTÁRIO: PROPOSTA DE NORMAS
TERAPÊUTICAS**

Trabalho submetido por
Andreia Filipa Guerreiro do Vale
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Francisco Salvado

e coorientado por
Prof. Doutora Isabel Margarida Costa

fevereiro de 2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Francisco Salvado por toda a ajuda facultada ao longo deste trabalho e pela sua disponibilidade e paciência.

À minha coorientadora, Prof. Doutora Isabel Margarida Costa, pela ajuda na etapa final deste trabalho e pelas indicações transmitidas. A sua ajuda foi fundamental para a concretização deste trabalho.

Aos meus pais, por todo o amor, carinho e apoio incondicional, não só durante a minha formação académica como ao longo de toda a minha vida. Sem eles não seria a pessoa que sou hoje e a eles lhes devo tudo.

À minha avó, que mesmo com suas as incapacidades esteve sempre presente e sempre me ajudou a superar as dificuldades. Obrigada por tudo.

À minha irmã, por não me deixar baixar a cabeça e por estar sempre presente nos melhores e piores momentos.

À Daniela, a minha companheira de curso, minha confidente, minha parceira de box. Obrigada por tudo ao longo destes 5 anos.

À Bruna, à Carolina e à Inês, pela amizade ao longo destes 5 anos. Serão para sempre as minhas amigas do coração.

Às minhas amigas de sempre, Adriana, Andreia, Joana e Liza que apesar da distância estão sempre presentes no meu pensamento.

A todos os meus amigos próximos e familiares que me apoiaram e não me deixaram desistir nesta etapa final do meu percurso académico. Muito obrigada a todos!

RESUMO

As doenças cardiovasculares são atualmente um grande problema de saúde pública. Fatores como tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, hábitos alimentares e o próprio envelhecimento natural do indivíduo levam ao surgimento de alterações metabólicas e fisiológicas no organismo que se traduzem numa maior ocorrência destas doenças. Muitas vezes, o seu tratamento passa pela administração de fármacos anticoagulantes, que possuem como objetivo terapêutico principal a redução significativa da coagulação sanguínea sem aumentar significativamente o risco hemorrágico, prevenindo assim a formação de trombos, o que acaba por proteger o paciente da ocorrência de eventos tromboembólicos fatais. Na terapêutica crónica normalmente são utilizados os antagonistas da vitamina K (AVK), onde se destaca a varfarina e mais recentemente os novos anticoagulantes orais (NACO) como o dabigatrano etexilato, rivaroxabano, apixabano edoxabano. Devido ao aumento da prevalência de doenças cardiovasculares com mais indivíduos a realizar terapêutica anticoagulante e já que tendência atual é a de manter e conservar a dentição é expectável que o médico dentista se depare cada vez mais com pacientes anticoagulados que necessitem de realizar tratamentos médico-dentários. Embora existam várias publicações acerca desta temática, a gestão dos pacientes anticoagulados sujeitos a estas intervenções continua a suscitar muitas questões entre a classe médica. Uma vez que certos procedimentos dentários acarretam algum grau de hemorragia, é importante que o médico dentista consiga avaliar tanto o risco tromboembólico de cessar a terapêutica anticoagulante como o risco hemorrágico se continuar no mesmo regime terapêutico. A prévia avaliação detalhada do paciente permite que o clínico execute os seus procedimentos com mais segurança e prepara-o para possíveis complicações.

Objetivos: Rever quais os fármacos anticoagulantes disponíveis no mercado português; Aferir o que indicam as *guidelines* atualmente existentes na gestão do paciente a realizar terapia anticoagulante oral e que necessite de realizar simultaneamente tratamentos médico-dentários; Propor normas terapêuticas de atuação.

Palavras-chave: anticoagulação, anticoagulantes orais, procedimentos dentários, normas

ABSTRACT

Nowadays cardiovascular diseases are a major public health issue. Factors like smoking, alcoholism, sedentary lifestyle, dietary habits and individual aging process lead to the appearance of metabolic and physiologic changes in the organism with an higher incidence of these diseases. Many times, the treatment undergoes by the administration of anticoagulant drugs. The main objective of this medical therapy is to significantly reduce the blood clotting without significantly bleeding, avoiding thrombus formation which ends up protecting the patient of the occurrence of fatal thromboembolic events. In chronical therapy vitamin K antagonists are normally used, mainly warfarin and most recently the new oral anticoagulants like dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban. Due to the increasing prevalence of cardiovascular diseases and individuals performing anticoagulant therapy and since the current policy is to maintain and preserve teeth it is expected that the dentist will increasingly manage anticoagulated patients that need to perform dental medical treatments. Although there are several publications about this issue, anticoagulated patient managing submitted to dental procedures continues to raise many doubts. Since certain dental procedures entail some hemorrhage degree, it is important that the dentist is able to evaluate not only the thromboembolic risk of ceasing the anticoagulant therapy but also the bleeding risk if continues in the same therapeutic regime. A previous detailed evaluation of the patient enables the physician to execute his procedures with more security and prepares him to potential complications.

Objectives: To review anticoagulant drugs that are available in the portuguese market; to assess management guidelines to patients submitted to oral anticoagulant therapy and that simultaneously need to perform dental medical treatments; to propose therapeutic protocols.

Key words: anticoagulation; oral anticoagulants; dental procedures; guidelines

ÍNDICE GERAL

Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
Introdução	15
Desenvolvimento	21
I. A fisiologia da hemostase	21
1.1 Vasoconstrição	22
1.2 Ativação e agregação plaquetária	22
1.3 Coagulação.....	23
1.3.1 Modelo da cascata de coagulação	26
1.3.2 Modelo baseado nas superfícies celulares.....	29
1.4 Fibrinólise	31
1.5 Mecanismos de regulação da hemostase.....	31
II. Testes laboratoriais para a avaliação da hemostase	33
2.1 Avaliação da função plaquetária	33
2.1.1 Série plaquetária.....	33
2.1.2 Tempo de hemorragia (TH)	33
2.1.3 PFA-100 e teste de agregação plaquetária	34
2.2 Avaliação da coagulação	34
2.2.1 Tempo de coagulação (TC).....	34
2.2.2 Tempo de protrombina (TP).....	34
2.2.3 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa).....	35
2.2.4 Tempo de trombina (TT).....	35
2.2.5 Tempo de trombina diluído (TTd).....	35
2.2.6 Tempo de coagulação de ecarina (TCE).....	36
2.2.7 Teste cromogénico anti-Xa.....	36
2.2.8 <i>International normalized ratio</i> (INR).....	36
III. Terapêutica anticoagulante	39
3.1 Contexto histórico da terapêutica anticoagulante	39
3.2 Anticoagulantes parentéricos	40

3.2.1 Heparina não fracionada (HNF).....	41
3.2.2 Heparinas de baixo peso molecular (HBPM).....	42
3.2.3 Fondaparinux sódico	44
3.2.4 Bivalirudina.....	45
3.3 Anticoagulantes orais	48
3.3.1 Antagonistas da vitamina K: derivados da 4-hidroxycumarina.....	48
3.3.1.1 Varfarina	48
3.3.1.2 Acenocumarol.....	52
3.3.2 Inibidor direto da trombina	53
3.3.2.1 Dabigatrano etexilato.....	53
3.3.3 Inibidores diretos do fator Xa	56
3.3.3.1 Rivaroxabano	56
3.3.3.2 Apixabano.....	59
3.3.3.3 Edoxabano	61
IV. Gestão do paciente medicado com anticoagulantes orais na consulta de medicina dentária	63
4.1 Avaliação pré-operatória.....	64
4.1.1 História clínica e exame objetivo.....	64
4.1.2 Monitorização da terapêutica anticoagulante através de testes laboratoriais..	65
4.1.3 Avaliação do risco tromboembólico e hemorrágico	67
4.1.4 Marcação da consulta.....	71
4.2 Estratégias peri e pós-operatórias utilizadas no paciente anticoagulado: <i>normas terapêuticas</i>	71
4.2.1 Pacientes a realizar terapêutica com AVK.....	71
4.2.2 Pacientes a realizar terapêutica com NACO	74
4.2.3 Cuidados perioperatórios	76
4.2.3.1 Técnica anestésica.....	76
4.2.3.2 Técnica operatória.....	77
4.2.3.3 Medidas hemostáticas locais.....	78
4.2.4 Cuidados pós-operatórios.....	79
Conclusão	83
Bibliografia	85

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Evolução da utilização de anticoagulantes em Portugal de 2000 a 2013.....	18
Figura 2 – Modelo da Cascata da coagulação - Vias intrínseca, extrínseca e comum...28	
Figura 3 – Modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares.....30	
Figura 4 – Mecanismos de regulação da hemostase e fibrinólise.....31	
Figura 5 – Anticoagulantes parentéricos e orais.....40	
Figura 6 – Ciclo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina.....49	

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores de coagulação, seu nome comum e função.....	25
Tabela 2 – Anticoagulantes parentéricos disponíveis em Portugal.....	47
Tabela 3 – Exemplos de fármacos e compostos que interagem com a resposta anticoagulante da varfarina.....	51
Tabela 4 – Anticoagulantes orais disponíveis em Portugal.....	62
Tabela 5 – Monitorização dos anticoagulantes orais mais utilizados.....	66
Tabela 6 – Fatores de risco para o desenvolvimento de trombose venosa e arterial.....	68
Tabela 7 – Risco hemorrágico dos vários procedimentos dentários.....	70
Tabela 8 – Proposta de normas terapêuticas para pacientes anticoagulados com AVK.....	73
Tabela 9 – Proposta de normas terapêuticas para pacientes anticoagulados com NACO.....	76
Tabela 10 – Proposta de descontinuação da terapêutica com NACO.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

- AAS:** Ácido acetilsalicílico
- ACCP:** American College of Chest Physicians
- ADA:** American Dental Association
- ADP:** Adenosina difosfato
- AINEs:** Anti-inflamatórios não esteroides
- AIT:** Acidente isquémico transitório
- AP-t:** Ativador do plasminogénio tecidual
- AP-u:** Ativador do plasminogénio tipo-uroquinase
- AT:** Antitrombina
- AVC:** Acidente vascular cerebral
- AVK:** Antagonistas da vitamina K
- BCSH:** British committee for standards in hematology
- BNAI:** Bloqueio do nervo alveolar inferior
- Ca²⁺:** íão cálcio
- CCP:** Concentrado de complexo de protrombina
- CYP:** Citocromo P450
- CLCr:** *Clearance* de creatinina
- COX:** Cicloxigenase
- Da:** Dalton
- DGS:** Direção-Geral de Saúde
- DHD:** Doses diárias por mil habitantes por dia
- DNT:** Doenças não-transmissíveis
- EAM:** Enfarte agudo do miocárdio
- EMA:** European Medicines Agency
- EP:** Embolismo pulmonar
- ESC:** European Society of Cardiology
- FA:** Fibrilhação auricular
- FT:** Fator tecidual

FvW: Fator de von Willebrand

GI: Gastrointestinal

Gp-P: Glicoproteína P

HBPM: Heparinas de baixo peso molecular

HMWK: *High molecular weight kininogen* (Quininogénio de alto peso molecular)

HNF: Heparina não fracionada

HPTC: Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica

HTA: Hipertensão arterial

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

INR: *International normalized ratio* (Razão Normalizada Internacional)

ISI: *International sensitivity index*

IV: Intravenosa

NACO: Novos anticoagulantes orais

OMS: Organização Mundial de Saúde

PG: Prostaglandinas

SC: Subcutânea

SCA: Síndrome coronária aguda

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SPA: Sociedade Portuguesa de Anestesiologia

SPC: Sociedade Portuguesa de Cardiologia

t ½: Tempo de semivida

TC: Tempo de coagulação

TCE: Tempo de coagulação de ecarina

TEV: Tromboembolismo venoso

TH: Tempo de hemorragia

TP: Tempo de protrombina

TFPI: *Tissue factor pathway inhibitor* (Inibidor da via do fator tecidual)

TPPa: Tempo parcial de tromboplastina ativada

TT: Tempo de trombina

TTd: Tempo de trombina diluído

TVP: Trombose venosa profunda

TXA2: Tromboxano A2

VIH: Vírus da imunodeficiência humana

INTRODUÇÃO

Atualmente, as patologias cardiovasculares constituem não só a principal causa de morte em Portugal como são também a principal causa de morbilidade, invalidez e potenciais anos de vida perdidos, de acordo com o *Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares* instituído em 2003 pela Direção-Geral de Saúde (DGS) e atualizado em 2006 (*Programa Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares*, 2006).

Segundo Furtado e Pinto (2005), “A prevenção dos acidentes vasculares cerebrais, doença isquémica e doença coronária aguda, devido à elevada mortalidade que originam, não só em Portugal como na maioria dos países desenvolvidos, constitui um importante problema de saúde pública” e “os doentes que tenham sofrido um evento isquémico ou doentes com doença arterial periférica constituem grupos de risco mais elevado de sofrerem novos eventos ateroscleróticos/ trombóticos”.

O Relatório *A Saúde dos Portugueses: Perspetiva 2015*, divulgado recentemente pela DGS, refere que as doenças do sistema circulatório são as que contribuem mais para a carga global de doença (cerca de 18%), sendo a doença isquémica do coração e o acidente vascular cerebral (AVC) as mais relevantes. Em 2013 morreram em Portugal 31.420 pessoas vítimas dessas mesmas doenças (Bordalo *et al.*, 2015).

Dados da Organização Mundial de saúde (OMS) referentes a 2012, indicam que as doenças não-transmissíveis (DNT), onde estão incluídas as doenças cardiovasculares e ainda cancro, diabetes *mellitus* e doença respiratória crónica, foram responsáveis por cerca de 38 milhões de mortes por ano, equivalendo a cerca de 68% do total de causas de morte em todo o mundo. As doenças cardiovasculares ocupam a primeira posição, como cerca de 17.5 milhões de mortes associadas (7.4 milhões são devido a doença cardíaca isquémica e 6.7 milhões a AVC), correspondendo a 46.5 % do total das DNT, sendo também a principal causa de morte prematura (antes dos 70 anos) em todo o mundo (*Global status report on noncommunicable diseases*, 2014). No entanto, em Portugal a morte prematura por complicações devido a doenças cardiovasculares ocupa a segunda posição (com 3819 óbitos em 2013), ficando apenas atrás das mortes por tumores malignos (com 9828 óbitos em 2013) (Bordalo *et al.*, 2015).

Fatores como o tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, hábitos alimentares pouco saudáveis como a ingestão exagerada de sal e gorduras e mesmo o envelhecimento natural levam ao surgimento de alterações metabólicas e fisiológicas no organismo como a hipertensão arterial (HTA), obesidade, hiperglicemia e hiperlipidemia, o que se traduz numa maior ocorrência destas patologias. A OMS propõe que se estabeleçam metas até 2025 de forma a diminuir a incidência destas doenças, entre elas a redução relativa de 10% do consumo excessivo de álcool, redução da prevalência de sedentarismo em cerca de 10%, redução relativa de 30% no consumo excessivo de sal e uso de tabaco e acesso a terapêutica farmacológica adequada a pelo menos 50% da população elegível (*Global status report on noncommunicable diseases*, 2014). A DGS considera que 25% das causas de morte prematura podem ser evitadas, sendo o principal desafio do atual Plano Nacional de Saúde 2020 estabelecer acordos nas políticas sociais e de saúde ao nível da prevenção. Muitos destes acordos passam não só pelo que foi proposto pela OMS, mas também pelo rastreio, monitorização e vigilância da população de risco (Bordalo *et al.*, 2015).

Apesar de em Portugal e na maioria dos países desenvolvidos a mortalidade por doenças cardiovasculares possuir uma tendência decrescente devido à adoção de medidas acima citadas, os dados revelados pela OMS continuam a ser preocupantes, com a previsão de um aumento de 22.2 milhões de mortes até 2030 (*Global Status report on noncommunicable diseases*, 2014).

Muitas vezes a prevenção e tratamento das doenças do foro cardiovascular passa pela utilização de fármacos anticoagulantes. Estes fármacos permitem a redução da coagulação sanguínea, prevenindo a formação de um trombo e protegem o paciente da ocorrência de eventos tromboembólicos, à custa de um de risco hemorrágico mínimo (Aframian, Lalla & Peterson, 2007; Pototski & Amenábar, 2007). Encontram-se principalmente indicados para o tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso (TEV), onde se incluem a trombose venosa profunda (TVP) e o embolismo pulmonar (EP), prevenção de embolia sistémica e AVC na fibrilhação auricular (FA), hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), síndrome coronária aguda (SCA), síndrome pós-trombótica (SPT), doença valvular cardíaca e em portadores de prótese valvular cardíaca, como adjuvante na profilaxia do embolismo sistémico após enfarte agudo do miocárdio (EAM) e na redução do risco de EAM recorrente (Ansell *et al.*, 2008; António *et al.*, 2008; Fonseca & Gil, 2009; Fakhri *et al.*, 2013; Ramos & Martins,

2013). Sem terapia anticoagulante, pacientes com estas patologias possuem um risco acrescido de sofrerem eventos tromboembólicos potencialmente fatais (American Dental Association, 2015).

Dos anticoagulantes existentes, os anticoagulantes de uso parentérico como a heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular (HBPM), o fondaparinux sódico e a bivalirudina, os anticoagulantes orais, como os antagonistas da vitamina K (AVK), a varfarina e o acenocumarol e os novos anticoagulantes orais (NACO), como o dabigatrano etexilato, o rivaroxabano, o apixabano e mais recentemente introduzido no mercado, o edoxabano, são os que se encontram comercializados em Portugal (Silva, 2012; Ramos & Martins, 2013).

A indústria farmacêutica encontra-se em progresso no sentido de desenvolver compostos que inibam apenas etapas fulcrais do sistema de coagulação e que possuam vantagens em relação aos fármacos disponíveis e como tal existem vários fármacos anticoagulantes que estão em processo de desenvolvimento, muitos ainda em ensaios clínicos de fase I e II (Eriksson, Quinlan & Weitz, 2009; Silva, 2012).

Em Portugal, entre os anos de 1999 e 2003, houve um aumento de 33% em doses diárias por mil habitantes por dia (DHD) na utilização de anticoagulantes AVK (Furtado & Pinto, 2005). A introdução dos NACO no Serviço Nacional de Saúde (SNS) deu-se início em 2010 com a comparticipação de rivaroxabano e dabigatrano etexilato para a profilaxia do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho. A partir de 2011 as indicações terapêuticas do dabigatrano foram alargadas passando este a ser utilizado na FA não-valvular. Através da análise do gráfico que mostra a evolução da utilização de anticoagulantes em Portugal (Figura 1) é possível observar que a terapêutica com varfarina foi a que teve um aumento exponencial no período em análise. A comparticipação de apixabano só foi iniciada em 2014, motivo pelo qual não foi incluído neste estudo (*Anticoagulantes 2000-2013*, 2015).

Em 2013, Portugal encontrava-se equiparado à Dinamarca e Noruega no que concerne à utilização dos NACO (*Anticoagulantes 2000-2013*, 2015).

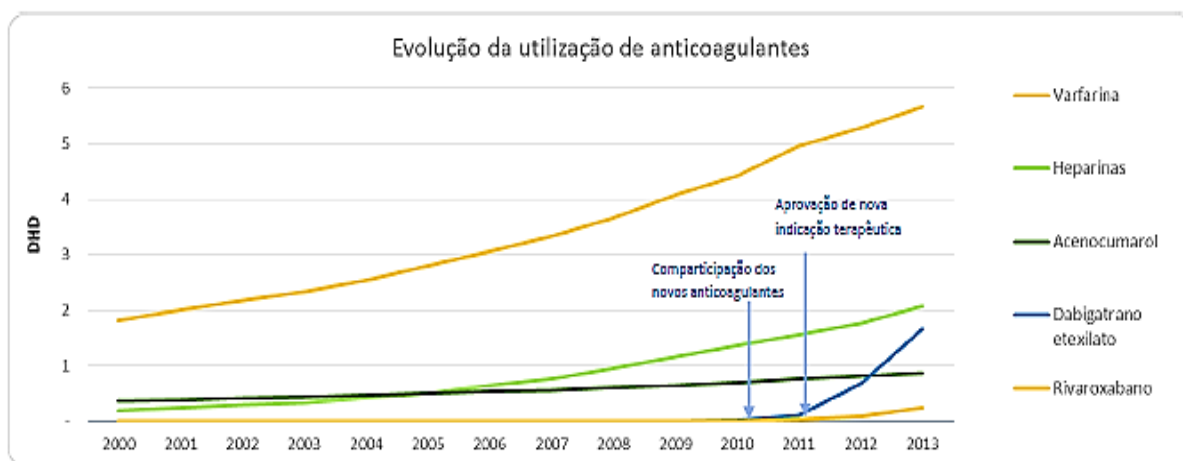


Figura 1 – Evolução da utilização de anticoagulantes em Portugal de 2000 a 2013 (Relatório *Anticoagulantes 2000-2013*, elaborado pelo Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico, INFARMED, 2015). DHD: Dose diária definida por 1000 habitantes por dia

Devido ao aumento da prevalência de doenças cardiovasculares e de pacientes a realizar terapêutica anticoagulante e uma vez que a atual tendência é de manter e conservar a dentição é de esperar um crescimento do número de pacientes anticoagulados a necessitar de intervenções do foro médico-dentário (António *et al.*, 2008, Isola, Matarse & Cordasco, 2015).

O médico dentista deve então estar capacitado e possuir o conhecimento necessário acerca dos processos fisiológicos da hemostase, saber interpretar os testes laboratoriais, estar a par da farmacologia dos anticoagulantes mais prescritos e além disso, realizar uma história clínica detalhada para que assim consiga realizar os seus procedimentos de forma segura e por conseguinte minimizar ou evitar complicações durante e após o tratamento (Renton, Woolcombe, Taylor & Hill, 2013; Scully, 2014)

Apesar da extensa literatura publicada, a gestão dos pacientes anticoagulados sujeitos a intervenções estomatológicas é um tema que continua a suscitar muitas dúvidas (Todd, 2005; António *et al.*, 2008; Kosyfaki, Att & Strub, 2011; Isola *et al.*, 2015; Wahl, Pinto, Kilham & Lalla, 2015).

Ao longo dos anos, foram propostos vários protocolos de atuação no paciente anticoagulado com AVK, mais especialmente com varfarina, na consulta de medicina dentária. Estas abordagens passam pela descontinuação da terapêutica anticoagulante, diminuição da sua dosagem, substituição por anticoagulantes parentéricos (HNF e HBPM) ou continuação da terapêutica durante o procedimento utilizando medidas

hemostáticas locais (Todd, 2005; António *et al.*, 2008; Nematullah, Alabousi, Blanas, Douketis & Sutherland, 2009; Kosyfaki *et al.*, 2011; Douketis *et al.*, 2012; Kämmerer, Frerich, Liese, Schiegnitz & Al-Nawas, 2015).

A recente introdução dos NACO no mercado leva a que também existam poucos estudos que indiquem necessidade ou não de descontinuação destes fármacos antes da realização de um procedimento médico-dentário (Mingarro-de-León, Chaveli-López & Gavaldá-Esteve, 2014; Costantinides, Rizzo, Pascazio & Maglione, 2016).

O médico dentista, juntamente com o médico assistente, devem ponderar qual a melhor estratégia a efetuar perante estes pacientes: continuar a terapêutica e sujeitar o paciente a complicações hemorrágicas ou reduzi-la/interrompê-la, podendo levar à ocorrência de eventos tromboembólicos (Wahl, 2016).

Esta dissertação tem como objetivo efetuar uma revisão bibliográfica da literatura científica relativamente aos fármacos anticoagulantes disponíveis no mercado português, dando especial atenção aos anticoagulantes orais no que concerne às suas características farmacológicas, aferir o que indicam as *guidelines* atualmente existentes na gestão do paciente a realizar terapia anticoagulante oral e que necessite de realiza simultaneamente tratamentos médico-dentários e por fim propor normas terapêuticas de atuação.

A pesquisa bibliográfica foi maioritariamente efetuada em motores de busca de artigos científicos: Pubmed[®], ScienceDirect[®], Google scholar[®] e plataforma B-on[®] de abril de 2016 a novembro de 2016. Foram também consultadas agências e organizações nacionais e internacionais como a American College of Chest Physicians (ACCP), European Society of Cardiology (ESC), British Committee for Standards in Hematology (BCSH), Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA), Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC), American Dental Association (ADA), European Medicines Agency (EMA) e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

As seguintes palavras-chaves foram utilizadas: hemostasis, anticoagulation, parenteric anticoagulants, oral anticoagulants, new oral anticoagulants, dental procedures, perioperative management, intraoperative hemorrhage, guidelines. Os critérios de seleção estabelecidos foram: artigos dos últimos 15 anos redigidos em inglês e português com inclusão de *systematic reviews*, *meta-analysis* e *randomized control trials*, onde mais tarde foram incluídas revisões da literatura e *guidelines*. A

seleção de mais artigos foi feita a partir das referências bibliográficas dos artigos previamente obtidos.

DESENVOLVIMENTO

I. A fisiologia da hemostase

Para a compreensão dos processos envolvidos na farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos anticoagulantes e para que seja possível um melhor controlo do risco hemorrágico e trombótico nos pacientes sujeitos a este tipo de terapêutica, torna-se importante tecer algumas considerações acerca das particularidades do sistema hemostático.

Assim, podemos descrever a hemostase como um fenómeno fisiológico complexo, caracterizado por uma série de mecanismos e interações que permitem que o sangue se mantenha em circulação no seu estado fluido e que, aquando de uma lesão vascular, possibilita que se forme um coágulo e que este se mantenha no local limitando a perda de sangue, ocorrendo no final a sua gradual dissolução enquanto o vaso lesado se remodela (Fristma & Fritsma, 2012, Versteeg, Heemskerk, Levi & Reitsma, 2013; Wilson & Tait, 2014).

A hemostase pode então ser dividida em primária e secundária, sendo que a hemostase primária corresponde à resposta rápida a pequenas lesões dos capilares sanguíneos ou mesmo à descamação do endotélio afetado. Nesta fase, inicialmente ocorre a contração do vaso sanguíneo (vasoconstrição) de forma a parar a hemorragia e em seguida o endotélio lesado liberta substâncias pró-coagulantes que ativam as plaquetas e que permitem que estas adiram entre si e ao endotélio (ativação e agregação plaquetária). Apesar de ser a resposta inicial aquando de uma lesão vascular, a longo prazo torna-se inviável no controlo de uma hemorragia mais prolongada já que o trombo plaquetário necessita de ser reforçado com fibrina (Fritsma & Fritsma, 2012). Por sua vez, a hemostase secundária prossegue quando há uma grande lesão nos vasos e tecidos circundantes, sendo que a sua resposta é mais tardia. Ocorre a ativação de proteínas plasmáticas do sistema de coagulação que no final irão levar à produção de trombina que promove a conversão de fibrinogénio em fibrina que irá reforçar o coágulo tornando-o mais estável (Fritsma & Fritsma, 2012).

O evento final da hemostase, a fibrinólise, vai promover a lise do coágulo de fibrina enquanto ocorre o processo de cicatrização e as vias de regulação da coagulação

funcionam como mecanismos anticoagulantes naturais, através da inibição enzimática ou modulando a atividade dos cofatores (Fritsma & Fritsma, 2012; De Caterina *et al.*, 2013a).

Uma perturbação neste equilíbrio onde existe a interação de elementos pró-coagulantes e anticoagulantes pode levar à ocorrência de eventos trombóticos ou hemorrágicos severos (De Caterina *et al.*, 2013a).

O próprio vaso sanguíneo intacto possui um endotélio com uma superfície regular que promove a circulação constante do sangue e que previne qualquer fenómeno que possa despoletar a ativação das plaquetas e dos fatores de coagulação (Monroe, 2009; Wilson & Tait, 2014).

1.1 Vasoconstrição

É a primeira resposta do vaso sanguíneo a uma lesão ou estímulo adverso. Após a contração das células do músculo liso, o lúmen vascular diminui de calibre, reduzindo assim o fluxo sanguíneo na área lesada, num processo que ainda não está totalmente claro (Fritsma & Fritsma, 2012; Vander, Sherman & Luciano, 2014) mas que se julga que ocorra através de espasmos miogénicos locais, fatores autacóides locais derivados do endotélio traumatizado e das plaquetas e reflexos nervosos iniciados por impulsos com origem nos tecido lesado ou no tecidos contíguos (Guyton & Hall, 2011).

As plaquetas, ao libertarem tromboxano A₂ (TXA₂), um vasoconstritor, promovem a vasoconstrição nos pequenos vasos (Guyton & Hall, 2011).

Embora as veias e vénulas não possuam músculo liso, a própria hemorragia provoca um aumento de pressão dentro do vaso sanguíneo e a presença de uma grande quantidade de colagénio exposto nas paredes do vaso permite que este se ligue às plaquetas através do fator de von Willebrand (FvW) dando início à ativação plaquetária (Fritsma & Fritsma, 2012; Vander *et al.*, 2014).

1.2 Ativação e agregação plaquetária

As plaquetas são células de forma discoide, biconvexas, anucleadas, sem capacidade para se reproduzirem, que possuem uma semivida de 8 a 12 dias e são originadas nos megacariócitos derivados da medula óssea (Guyton & Hall, 2011).

Aderem ao colagénio exposto através do FvW, agregam-se entre si e secretam substâncias pró-coagulantes através dos seus grânulos. A sua membrana formada por glicoproteínas impede a ligação ao endotélio intacto mas permite a aderência às células endoteliais lesadas. Possuem também fosfolípidos que vão interagir numa série de etapas da coagulação (Tanaka *et al.*, 2009; Guyton & Hall, 2011; Fritsma & Fritsma, 2012).

A formação do trombo plaquetário inicia-se com a ativação das plaquetas. Estas, quando em contacto com o vaso lesado, alteram a sua conformação tornando-se irregulares, com uma consistência pegajosa e com vários pseudópodes (Guyton & Hall, 2011). As plaquetas ligam-se ao colagénio exposto de forma direta nas zonas de baixa pressão, como nas vénulas e veias, e de forma indireta nas zonas de alta pressão, como as arteríolas e arteríolas através da ligação do FvW ao seu recetor da glicoproteína Ib/IX/V (Guyton & Hall, 2011; Fritsma & Fritsma, 2012).

A ativação permite que ocorra uma alteração conformacional do recetor IIb/IIIa plaquetário tornando-o ativo o que possibilita a ligação ao fibrinogénio, ao FvW e à fibronectina. O fibrinogénio vai permitir a ligação às plaquetas adjacentes através da formação de ligações cruzadas ocorrendo assim a agregação. É também nesta fase que ocorre com mais expressão a secreção de pró-coagulantes como o fator V parcialmente ativado, fibrinogénio, íão cálcio (Ca^{2+}), adenosina difosfato (ADP) e outras moléculas. A ADP e o Ca^{2+} são cofatores da fosfolipase A2 que transforma os fosfolípidos da membrana plaquetária em ácido araquidónico, sendo este depois convertido a prostaglandinas (PG) pela enzima cicloxigenase (COX). As prostaglandinas são depois convertidas a TXA2 (através da enzima TX sintetase) que vai promover também a agregação das plaquetas entre si e como referido anteriormente, a vasoconstrição (Fritsma & Fritsma, 2012).

O trombo plaquetário possui pouca resistência nesta fase, no entanto a formação de fibrina nos processos de coagulação subsequentes torna-o mais coeso (Guyton & Hall, 2011).

1.3 Coagulação

Existem aproximadamente 16 fatores de coagulação em circulação no sangue, sendo que a maior parte deles são glicoproteínas sintetizadas no fígado (Tabela 1). Os que

circulam na sua forma inativa são denominados de zimogénios, enquanto os restantes são cofatores que permitem a estabilização das suas enzimas (Fritsma & Fritsma, 2012; Wilson & Tait, 2014).

Foi em 1905 que Paul Morawitz criou o primeiro modelo da coagulação com base em quatro fatores de coagulação: na presença de cálcio, a tromboplastina (conhecida atualmente por fator tecidual) libertada pelos vasos sanguíneos danificados convertia a protrombina em trombina que por sua vez convertia o fibrinogénio em fibrina, para formar o coágulo sanguíneo e que todos estes constituintes estariam presentes no sangue em circulação (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Versteeg *et al.*, 2013). No entanto, este conceito não conseguia explicar na totalidade toda a complexidade dos mecanismos de coagulação (Versteeg *et al.*, 2013). Foi somente em 1947 que Paul Orwen reconheceu que o modelo dos quatro fatores não se adequava verdadeiramente a um caso de diétese hemorrágica numa jovem mulher, verificando que esta carecia de um quinto fator de coagulação (Riddel Jr. *et al.*, 2007). No decorrer das décadas de 40 e 50 outros fatores de coagulação foram descobertos como o FvW e os fatores V, VII, VIII, IX e XI que rapidamente foram relacionados a doenças hemorrágicas como a hemofilia A (deficiência do fator VIII) e hemofilia B (deficiência do fator IX) (Versteeg *et al.*, 2013).

Foi determinado que estes fatores seriam designados por numeração romana, os fatores ativados representados com a letra “a” junto ao número correspondente (ex: VIIa) importando salientar que o número atribuído a cada fator não está relacionado com a ordem em que se apresentam nos mecanismos da coagulação mas sim com a sequência da sua descoberta (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Fritsma & Fritsma, 2012).

O conceito moderno de coagulação surgiu então em 1964, através de dois grupos distintos de bioquímicos (McFarlane e Davie & Ratnoff) que propuseram um modelo que consistia numa série de passos em que a ativação de um fator de coagulação levava à consequente ativação de outro e que culminava com a formação de trombina. Este modelo refere que cada um dos fatores consiste numa proenzima que é ativada pelo fator que lhe está sobrejacente (Hoffman, 2003; Riddel Jr. *et al.*, 2007; Versteeg *et al.*, 2013) e que alguns pró-coagulantes funcionam apenas como cofatores não possuindo na realidade qualquer função enzimática (Hoffman, 2003). Sugerem também que existem na realidade duas cascatas – denominadas de via extrínseca e via intrínseca - que convergem numa via comum com a ativação do fator X (Ferreira, Sousa, Dusse & Carvalho, 2010; Versteeg *et al.*, 2013; Wilson & Tait, 2014).

A via extrínseca é assim chamada pois um dos constituintes não está presente no espaço intravascular, como o fator tecidual (FT), enquanto que na via intrínseca, todos os fatores estão presentes na circulação sanguínea (Hoffman, 2003; Riddel Jr. *et al.*, 2007; Versteeg *et al.*, 2013; Wilson & Tait, 2014). Este modelo, embora se tenha mostrado um grande avanço na compreensão das interações moleculares e da regulação da coagulação revelou também possuir algumas falhas uma vez que estudos mais recentes demonstram que este não representa completamente o que realmente ocorre *in vivo* (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010).

Tabela 1 – Fatores de coagulação, seu nome comum e função (Adaptado de Guyton & Hall, 2011; Fristma & Fristma, 2012). * Estes fatores são normalmente identificados pelo seu nome comum.

Fator	Nome comum	Função
I*	Fibrinogénio	Substrato da trombina
II*	Protrombina	Serina-protease
III*	Fator tecidual	Cofator
IV*	Ião cálcio (Ca ²⁺)	Mineral
V	Procelarina (fator lábil)	Cofator
VII	Proconvertina (fator estável)	Serina-protease
VIII	Fator antihemofílico	Cofator
FvW	Fator de von Willebrand	Transportador do fator VII/ adesão plaquetária
IX	Fator de Christmas	Serina-protease
X	Fator de Stuart-Prower	Serina-protease
XI	Antecedente plasmático da tromboplastina	Serina-protease
XII	Fator de Hageman	Serina-protease
XIII	Fator estabilizador da fibrina	Transglutaminase
	Pré-caliceína (Fator de Fletcher)	Serina-protease
HMWK	Quininogénio de alto peso molecular (Fator de Fitzgerald)	Cofator
Fator 3 plaquetário	Fosfolípidos plaquetários	Fosfatidilserina

Nos últimos anos houve uma grande pesquisa no campo da hemostase de forma a compreender os fenómenos fisiológicos *in vivo* e que o modelo da cascata não consegue esclarecer (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010).

Surge então o modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares, um modelo que pressupõe uma inter-relação dos processos físicos, celulares e bioquímicos das várias etapas da hemostase (Ferreira *et al.*, 2010; Wilson & Tait, 2014).

1.3.1 Modelo da cascata da coagulação

Como referido anteriormente, o modelo da cascata divide a coagulação em duas vias, uma intrínseca, onde apenas estão envolvidos componentes do espaço intravascular e uma via extrínseca, onde estão presentes tanto componentes do espaço intravascular como extravascular. Estas duas vias convergem para uma via comum aquando da ativação do fator X, ocorrendo no final a conversão do fibrinogénio em fibrina através da trombina (Figura 2) (Ferreira *et al.* 2010; Fritsma & Fritsma, 2012).

A via extrínseca inicia-se com um trauma vascular, ocorrendo a libertação de FT que se encontra extravascularmente. O FT vai interagir com o fator VII convertendo-o na sua forma ativa (VIIa). O complexo fator VIIa-FT vai catalizar a conversão fator X a Xa que de seguida, ao se ligar ao fator Va (ativado pela trombina) e na presença de Ca^{2+} e fosfolípidos forma o complexo de protrombinase. Este por sua vez vai possibilitar a conversão de protrombina em trombina (Israels *et al.* 2006; Riddel Jr. *et al.*, 2007).

A via intrínseca ocorre quando o sangue entra em contacto com uma superfície com carga negativa, como a membrana de uma plaqueta ativada. O fator XII é ativado através de um processo denominado de “ativação por contacto” no qual participam outras moléculas como o quinogénio de alto peso molecular (HMWK), um cofator não enzimático e a pré-caliceína, uma serina-protease. O HMWK vai facilitar a ligação do fator XII à superfície com carga e funciona como cofator na conversão de XII a XIIa, apesar de ser um processo limitado (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010). Assim que ocorre a formação de uma quantidade significativa de XIIa este, com a interação novamente de HMWK vai converter a pré-caliceína em caliceína que vai acelerar o processo de conversão de XII em XIIa. O fator XIIa vai em seguida clivar o fator XI formando XIa que por sua vez permite a conversão de IX em IXa. O fator IXa juntamente com o fator Xa e trombina cliva proteoliticamente o fator VIII formando VIIIa que por

sua vez atua como cofator (juntamente com Ca^{2+} , fator IXa e fosfolípidos forma o complexo tenase) na conversão de X a Xa. Por fim, o fator Xa e o fator Va, com a interação novamente de Ca^{2+} e fosfolípidos formam o complexo protrombinase, sendo que é neste ponto que as duas vias se encontram, continuando numa via comum. (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010).

Na via comum, após a conversão da protrombina em trombina, esta última vai possibilitar a catalisação do fibrinogénio em monómeros de fibrina, que são solúveis. Estes monómeros em seguida sofrem polimerização formando um gel de polímeros de fibrina. A trombina vai também ativar o fator XIII convertendo-o na sua forma ativa (XIIIa) que atua como mediador na criação de ligações entre os polímeros de fibrina, formando por fim uma rede estável, menos solúvel. Uma vez que a trombina possibilita a formação de nova trombina através da protrombina e atua também na ativação dos fatores IX, V e VIII, vai ocorrer uma amplificação dos processos tornando-os mais eficientes (Riddel Jr. *et al.*, 2007).

Apesar das vias serem descritas separadamente, ambos ocorrem de forma simultânea. A via extrínseca é mais rápida, sendo a sua velocidade apenas limitada pela quantidade de FT libertado pelo endotélio e fator X, VII e V em circulação. Normalmente na via extrínseca a coagulação ocorre em menos de 15 segundos, quando na via intrínseca pode demorar de 1 a 6 minutos (Guyton & Hall, 2011).

Várias observações clínicas permitem constatar as limitações da cascata de coagulação como modelo válido dos processos hemostáticos que ocorrem *in vivo*. Pacientes que possuem uma carência dos componentes iniciais da via intrínseca, nomeadamente pré-caliceína, HMWK e fator XII, apresentam um tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) mais prolongado mas não tendência para hemorragias. Uma deficiência dos fatores VIII (Hemofilia A) e IX (Hemofilia B) provoca uma tendência para hemorragias severas, embora a via extrínseca se mantenha intacta (avaliada através do tempo de protrombina (TP)) e que seja expectável que esta compense a falta desses fatores. Conclusões semelhantes se retiram na deficiência do fator VII, que provoca igualmente hemorragias severas que a via intrínseca não consegue compensar (Monroe & Hoffman, 2005; Riddel *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010). Observações mais recentes referem que o complexo VIIa-FT ativa não só o fator X mas também o fator IX e que a sua atividade atua como iniciador da hemostase. Conclui-se também que as células

possuem um papel importante nestes processos e que ausência de FT associados a estas não permite uma hemostasia normal (Ferreira *et al.*, 2010).

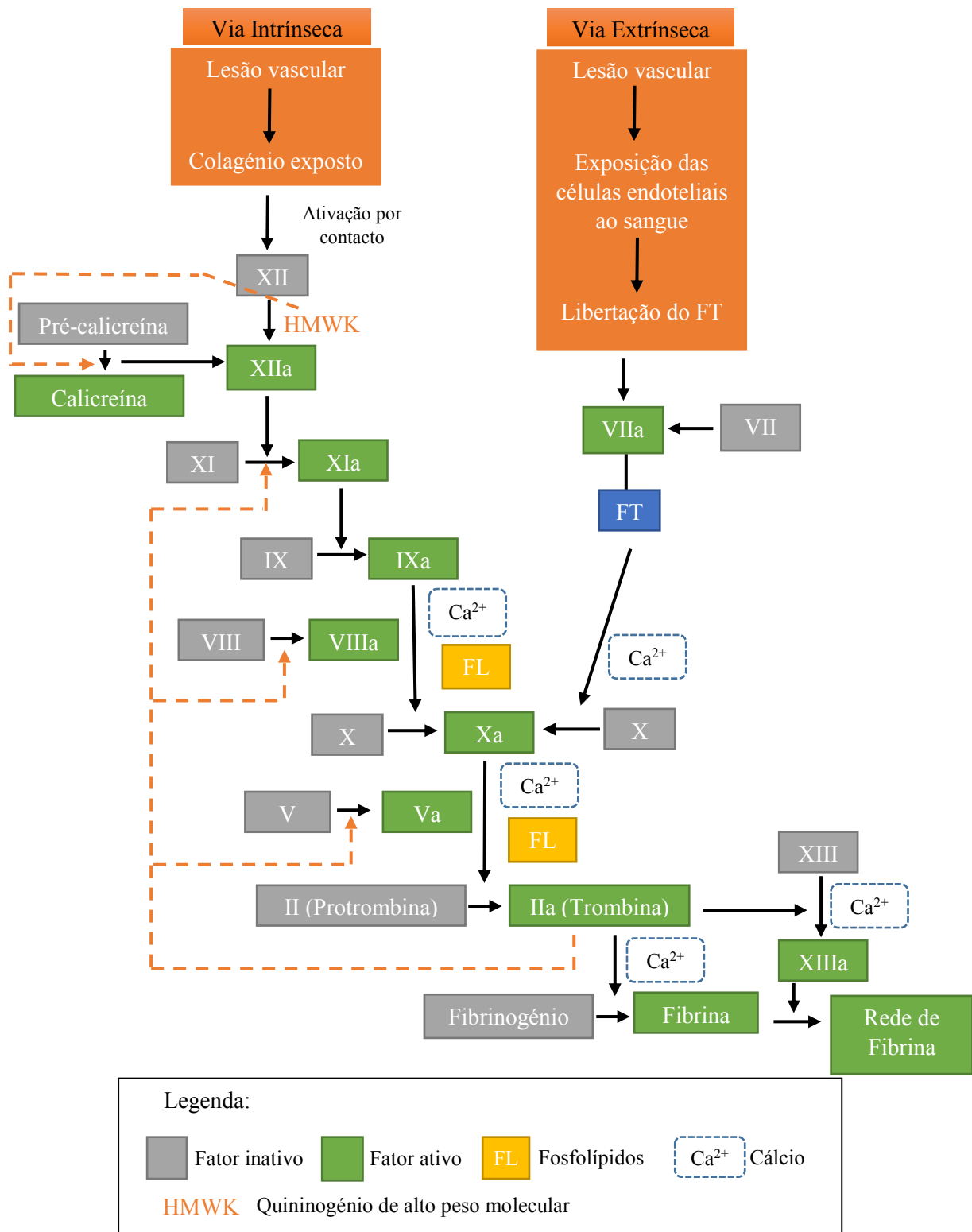


Figura 2 – Modelo da Cascata da coagulação - Vias intrínseca, extrínseca e comum (Adaptado de Riddel Jr. *et al.*, 2007; Vander *et al.*, 2014).

1.3.2 O modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares

O modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares preconiza que existe uma inter-relação entre as vias de coagulação anteriormente descritas e que estas não funcionam de forma independente. Também demonstra o importante papel das plaquetas em circulação e das células transportadoras de FT extracelulares nos processos hemostáticos (Fritsma & Fritsma, 2012).

De acordo com este modelo a coagulação pode ser dividida em três fases interdependentes: fase de iniciação, fase de amplificação e fase de propagação, embora existam autores que defendam a existência de uma terceira fase, a fase de terminação (Figura 3) (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010).

Iniciação

Na fase de iniciação, células endoteliais que expressam o FT entram em contacto com o sangue após a lesão do vaso. O FT ao se ligar ao fator VII promove a ativação a fator VIIa. Em seguida, o complexo fator VIIa-FT cliva proteoliticamente pequenas quantidades de fator X e IX. O fator Xa juntamente com o fator Va forma o complexo protrombinase que converte pequenas quantidades de protrombina em trombina (Ferreira *et al.*, 2010; De Caterina *et al.*, 2013a). Esta trombina é insuficiente para formar o coágulo sanguíneo mas é fundamental nas fases de amplificação e propagação. O fator V pode ser ativado tanto pelo fator Xa como por proteases não coagulantes (Ferreira *et al.*, 2010). Crê-se que o fator VII esteja sempre ligado ao FT mesmo na ausência de lesão e que os fatores X, IX e protrombina consigam abandonar o espaço intravascular o que indica uma atividade mínima constante da fase de iniciação (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010). O processo de coagulação prossegue somente para a fase de amplificação quando as plaquetas e o complexo FVIII-FvW entram para o espaço extravascular após uma lesão interagindo com as células transportadoras de FT (Riddel Jr. *et al.*, 2007).

Amplificação

A acumulação de pequenas quantidades de trombina ativa as plaquetas que entretanto se deslocaram ao local da lesão. Estas plaquetas ativadas vão libertar substâncias quimiotáticas que atraem os fatores de coagulação e ao mesmo tempo libertam pequenas quantidades de fator V parcialmente ativado. Outro papel da trombina é a de converter o fator V a Va, amplificando a atividade do complexo protrombinase e

também converter o fator VIII a VIIIa na superfície das plaquetas. Por sua vez, o fator VIIIa atua como cofator do fator IXa apoiando a formação de Xa. A trombina vai também ativar o fator XI. No final, vai haver dissociação do complexo FVIII-FvW. O FvW vai permitir uma maior adesão e agregação das plaquetas no local da lesão (Riddel *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010; Versteeg *et al.*, 2013).

Propagação

Na fase de propagação grandes quantidades de plaquetas dirigem-se ao local lesado. O fator IXa, formado na fase de iniciação vai se ligar ao fator VIIIa formando o complexo tenase. Este complexo vai catalisar a conversão do fator X a Xa. O fator Xa vai-se ligar então ao fator Va formando o complexo protrombinase que catalisa a conversão de protrombina em trombina. A trombina converte o fibrinogénio em fibrina e por fim, o fator XIIIa vai catalisar a formação de ligações covalentes entre a fibrina produzida, formando um coágulo estável (Ferreira *et al.*, 2010; Versteeg *et al.* 2013).

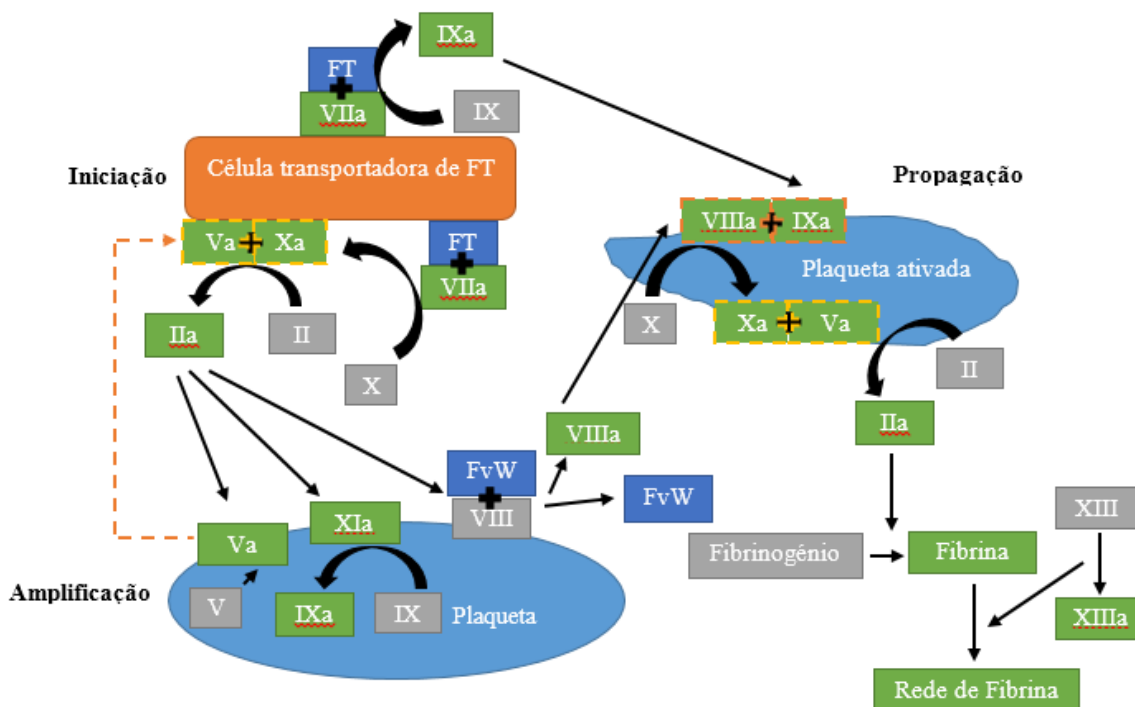


Figura 3 – Modelo da coagulação baseado nas superfícies celulares (Adaptado Hoffman 2003; Ferreira *et al.*, 2010).

1.4 Fibrinólise

É o evento final da hemostase, onde se dá a dissolução do coágulo de fibrina. O ativador do plasminogénio tecidual (AP-t) juntamente com o ativador do plasminogénio tipo-uroquinase (AP-u) ativam o plasminogénio formando plasmina, uma serina-protease semelhante à tripsina. Zonas específicas da plasmina e do AP-t possuem uma grande afinidade para a fibrina e por conseguinte, ao coágulo (Wilson & Tait, 2014; Kasper *et al.*, 2015). A plasmina degrada gradualmente o coágulo em fragmentos, digerindo também fibrinogénio, fator V, VIII, XII e protrombina (Guyton & Hall, 2011; Fritsma & Fritsma, 2012). Grandes quantidades de plasminogénio encontram-se dentro do coágulo, só exercendo função após a sua ativação através do AP-t. O AP-t é libertado gradualmente pelo endotélio lesado (Guyton & Hall, 2011).

1.5 Mecanismos de regulação da hemostase

O inibidor da via do FT (TFPI), secretado pelo endotélio, inativa os fatores VIIa e Xa, formando um complexo quaternário FT-FVIIa-FXa-TFPI que limita rapidamente a coagulação. A proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente da vitamina K que ao ser ativada pela trombina ligada à trombomodulina inibe os fatores Va e VIIIa, regulando assim a fase de amplificação. Esta inibição é acelerada pela proteína S que aumenta a atividade da proteína C. Por fim, a antitrombina (AT) inibe a atividade da trombina e dos fatores IXa, Xa, XIa e XIIa (Figura 4) (Riddel Jr. *et al.*, 2007; Ferreira *et al.*, 2010; Wilson & Tait, 2014).

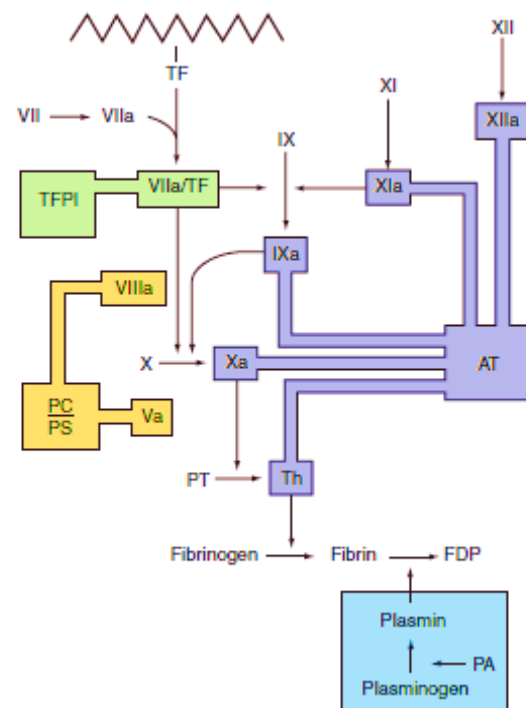


Figura 4 – Mecanismos de regulação da hemostase e fibrinólise (Kasper *et al.*, 2015).

Legenda: AT: Antitrombina; FDP: Produtos da degradação do fibrinogénio; PA: Ativador do plasminogénio tecidual; PC: Proteína C; PS: Proteína S; TFPI: Inibidor da via do FT; Th: Trombina

II. Testes laboratoriais para a avaliação da hemostase

Apesar da anamnese permitir a recolha de muita informação relevante acerca do estado de saúde do paciente, muitas vezes o clínico depara-se com problemas relatados que poderão causar dúvidas. Para a avaliação da hemostase, existem alguns testes laboratoriais que permitem averiguar a presença ou não de coagulopatias de forma a ponderar o risco de ocorrência de eventos trombóticos ou hemorrágicos. Estes testes permitem detetar alterações tanto na hemostase primária como na secundária (Amaral *et al.*, 2014).

2.1 Avaliação da função plaquetária

2.1.1 Série plaquetária

A série plaquetária avalia a morfologia das plaquetas e o seu número que em condições normais varia entre os 150.000 e os 450.000/mm³. A trombocitopenia corresponde a um baixo número de plaquetas (inferior a 140.000/mm³) e indica a possibilidade de um sangramento anormal enquanto a trombocitose, o aumento do número de plaquetas (superior a 750.000/mm³) favorece a trombose (Amaral *et al.*, 2014).

2.1.2 Tempo de hemorragia (TH)

Corresponde ao tempo que a hemorragia demorar a parar devido à formação de um tampão plaquetário após a realização de uma incisão cutânea padronizada, normalmente na orelha ou dedo. Permite averiguar a função plaquetária, embora esteja a ser substituído pela análise através do sistema PFA-100, Ultegra ou o teste de agregação plaquetária. O tempo de hemorragia vai depender das condições em que o exame é realizado, nomeadamente a profundidade da incisão e a hiperémia dos tecidos, no entanto, em média, os valores normais encontra-se entre os 3 e os 7 minutos. Mesmo em pacientes com défice de plaquetário o valor poderá se encontrar dentro da normalidade, se o número de plaquetas se mantiver em valores acima de 100.000/mm³. Um tempo de hemorragia aumentado pode indicar teoricamente uma disfunção a nível plaquetário como a doença de von Willebrand (Guyton & Hall, 2011; Fristma, 2012; Amaral *et al.*, 2014).

2.1.3 PFA-100 e Teste de agregação plaquetária

O teste de agregação plaquetária ou agregometria é utilizado quando se pretende avaliar a adesão, agregação e secreção plaquetária. O agregómetro é utilizado para medir a agregação plaquetária numa solução de sangue total citrado ou plasma rico em plaquetas. Após a colheita das amostras, estas devem ser avaliadas no espaço de 3 horas, para evitar a agregação espontânea *in vitro* (Fritsma, 2012).

O PFA-100 é um teste utilizado para avaliação da hemostase primária e recentemente tem-se mostrado útil no diagnóstico de várias desordens plaquetárias, como a doença de von Willebrand e na monitorização da terapêutica antiplaquetária (Fritsma, 2012).

2.2 Avaliação da coagulação

2.2.1 Tempo de coagulação (TC)

O TC é o tempo que o sangue demora a coagular quando colocado num tubo de teste agitado a cada 30 segundos. Realizado nestas condições o TC normal encontra-se entre os 3 a 9 minutos. Como possui uma reprodutibilidade muito variável e baixa sensibilidade acabou por ser substituído por outros testes mais fidedignos como o TTPa (Guyton & Hall, 2011; Fritsma, 2012; Amaral *et al.*, 2014).

2.2.2 Tempo de protrombina (TP)

O TP, juntamente com o TTPa, são os testes mais utilizados na deteção de anomalias na coagulação (Tanaka *et al.* 2009). O sangue retirado do paciente é rapidamente oxalatado o que impede a conversão da protrombina a trombina (Guyton & Hall, 2011). Em seguida é adicionado FT em grandes quantidades juntamente com cálcio e fosfolípidos ocorrendo assim uma ativação súbita do fator X, que leva à formação de trombina e por conseguinte à formação do coágulo (Monroe, 2009).

O TP encontra-se prolongado nas deficiências congénitas dos fatores X e V e deficiência de protrombina e fibrinogénio (quando possui valores ≤ 100 mg/dL) sendo no entanto mais sensível ao fator VII. Não é sensível a deficiências nos fatores XI, IX e VIII. Pode-se então concluir que o TP avalia os fatores envolvidos na fase de iniciação da

coagulação (Monroe, 2009; Ferreira et al., 2010). Os valores de referência do TP são muito variáveis e dependem de fatores como o tipo de FT utilizado (se de origem humana ou não), o tipo de instrumentos utilizados e o pH e pureza do reagente. No entanto, o valor-padrão pode variar entre os 11 e os 15 segundos, sendo que valores acima de 16,5 segundos indicam possibilidade de hemorragia grave (Monroe, 2009; Fritsma, 2012; Amaral *et al.*, 2014).

2.2.3 Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

Uma vez que o TP não é sensível aos fatores VIII e IX, fatores estes que se encontram deficitários na hemofilia A e B respectivamente, foi desenvolvido o TTPa, que possui com reagente a caolina (Monroe, 2009).

O TTPa encontra-se prolongado se houver deficiências dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina e fibrinogénio (quando os seus valores são inferiores a 100 mg/dL). É utilizado quando se pretende monitorizar a terapêutica com heparina, no entanto também tem mostrado alguma eficácia na monitorização do dabigatran (Fritsma, 2012).

Tal como o TP, os valores de referência também vão depender de vários fatores, podendo variar entre 25 a 40 segundos, no entanto, um TTPa que esteja acima do valor normal cerca de 5 a 40 segundos traduz-se numa hemorragia significativa (Fritsma, 2012; Amaral *et al.*, 2014).

2.2.4 Tempo de trombina (TT)

Permite averiguar a última etapa da coagulação, a polimerização do fibrinogénio. Possui um intervalo de referência entre os 15 e os 20 segundos. O TT encontra-se prolongado quando os níveis de fibrinogénio se encontram abaixo dos 100 mg/dL ou quando se administram substâncias antitrombóticas, como a heparina (Fritsma, 2012).

2.2.5 Tempo de trombina diluído (TTd)

O TTd é uma versão modificada do TT e é utilizado para avaliação quantitativa de dabigatran (Jackson & Becker, 2013; Salem, Sabouret, Funck-Brentano & Hulot, 2014).

2.2.6 Tempo de coagulação de ecarina (TCE)

O TCE é utilizado na monitorização dos anticoagulantes inibidores diretos da trombina como o argatrobano, lepirudina, bivalirudina e dabigatran. A ecarina é uma enzima extraída do veneno da víbora *Echis carinatus* que converte a protrombina na molécula meizotrombina que por sua vez converte o fibrinogénio em fibrina. Os inibidores diretos da trombina vão se ligar à meizotrombina prolongando o valor do TCE. Este teste não possui sensibilidade para a avaliação dos níveis de AVK, rivaroxabano, apixabano e edoxabano (Fritsma, 2012; Jackson & Becker, 2013).

2.2.7 Teste cromogénico anti-Xa

Permite avaliar os níveis em circulação das HBPM, fondaparinux e dos inibidores diretos do fator Xa. Neste teste é utilizado um composto cromogénico que se liga quimicamente a um substrato com afinidade para o fator Xa. Este substrato ao ser clivado pelo fator Xa permite a libertação do composto cromogénico. A deteção deste composto é realizada através de espectrofotometria e a sua presença é diretamente proporcional à quantidade de Xa. Assim, pode-se aferir que na presença de um inibidor do fator Xa ocorre uma menor clivagem do substrato e por conseguinte, uma menor libertação do composto cromogénico (Jackson & Becker, 2013)

2.2.8 *International normalized ratio* (INR)

O INR foi adotado em 1983 pela OMS permitindo uma padronização dos valores de TP em todo um mundo, uma vez que este varia de acordo com alguns fatores já referidos anteriormente (Pototski & Amenábar, 2007; Amaral *et al.*, 2014).

É calculado através da seguinte fórmula, $INR = (TP \text{ do paciente} / TP \text{ normal})^{ISI}$, sendo o TP normal a média geométrica dos TP de referência, em segundos, e o ISI, o *international sensitivity index*. O ISI permitiu estabelecer uma uniformidade dos resultados laboratoriais, uma vez que cada laboratório pode possuir lotes de FT com sensibilidades diferentes. O seu valor standard é 1 (FT derivado de cérebro humano). Valores acima de 1 indicam que o FT é menos sensível enquanto que valores abaixo de 1 indicam que este é mais sensível (Aframian *et al.*,

2007). Este teste está indicado quando se pretende determinar e controlar o uso dos s AVK (Amaral *et al.*, 2014). Um paciente que não esteja a realizar terapêutica anticoagulante deve possuir um INR de 1 (Pototski & Amenábar, 2007; Amaral *et al.*, 2014) com um intervalo de 0,9 a 1,3 (Guyton & Hall, 2011). Para pacientes anticoagulados, o valor de INR que se pretende atingir vai depender da indicação para a qual está a ser feita a terapêutica e qual o risco tromboembólico que a patologia acarreta (Aframian *et al.*, 2007), variando normalmente entre 2 e 3,5 (Madrid & Sanz, 2009).

III. Terapêutica anticoagulante

A terapêutica anticoagulante tem como objetivo impedir a formação de fibrina e por conseguinte do coágulo através da inibição de fatores da coagulação, sem aumentar o risco de complicações hemorrágicas. Ao longo dos anos grandes avanços têm sido feitos no campo da terapêutica anticoagulante, muitos deles de forma casual e muito antes dos seus mecanismos de ação serem conhecidos (Hirsh, 2008; Ramos & Martins, 2013).

3.1 Contexto histórico da terapêutica anticoagulante

Em 1916, Jay McLean, um estudante de medicina da Universidade John Hopkins descobre pela primeira vez a HNF enquanto investigava uma substância pró-coagulante extraída do fígado e coração de cão, no entanto, somente nos anos 70 é que o seu mecanismo foi totalmente esclarecido (Hirsh, 2008; Wilson & Tait, 2014). Em 1939, Karl Paul Link, bioquímico da Universidade de Wisconsin descobre o dicumarol, substância derivada de um trevo doce, chamado de “erva do bisonte” e que provocava hemorragias nos bovinos que a consumiam. Nos anos seguintes nascia a varfarina (*warfarin*, com origem em Wisconsin Alumni Research Foundation, WARF), um derivado do dicumarol. Durante a década de 50, nos EUA, a varfarina foi aprovada para uso clínico, no entanto somente nos anos 70 foi descoberto que a sua ação anticoagulante se devia à interferência com a ação da vitamina K. Foi também durante a década de 70 que três grupos distintos de investigadores de Estocolmo, Londres e Ontário iniciaram a pesquisa das HBPM, moléculas derivadas da HNF, mas que possuem menos efeitos adversos e uma resposta anticoagulante mais previsível. Em meados dos anos 80, começaram a ser realizados estudos clínicos que revelaram que as HBPM eram efetivas na prevenção do TEV. Com a evolução da biotecnologia veio também a necessidade de criação de moléculas que permitissem inibir enzimas pró-coagulantes específicas. Assim surgiram os primeiros pentassacarídeos sintéticos, o fondaparinux e a bivalirudina, o primeiro, derivado da heparina e das HBPM, mais propriamente da sequência de pentassacarídeos que possui ação anticoagulante e o segundo, derivado da hirudina, uma substância anticoagulante encontrada nas sanguessugas (Hirsh, 2008).

Durante muitos anos, estes fármacos foram utilizados com segurança e eficácia na prevenção de fenómenos tromboembólicos. No entanto e de forma a contornar algumas limitações que possuíam, começaram a ser desenvolvidas outras moléculas

anticoagulantes, que pudessem ser administradas oralmente mas que não tivessem as contrapartidas dos fármacos até então prescritos (Hirsh, 2008).

De acordo com Ramos e Martins (2013) o anticoagulante ideal deveria possuir como características “eficácia no tratamento da doença arterial e venosa; segurança; risco mínimo de efeitos adversos; reversibilidade fácil com ou sem antídoto; propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis, como rápido início de ação, dose-resposta e farmacocinética previsível, ampla margem terapêutica com variabilidade intra e interindividual mínima, administração oral e sem ajuste de dose, ausência de interação com alimentos e fármacos e a não necessidade de monitorização de rotina”.

Assim, surgiram os novos anticoagulantes orais, que atuam seletivamente e de forma direta em fatores específicos da coagulação (trombina e fator Xa), como o dabigatrano, o rivaroxabano, o apixabano e o edoxabano e que apresentam bastantes vantagens em relação aos fármacos mais utilizados (Figura 5) (Silva, 2012).

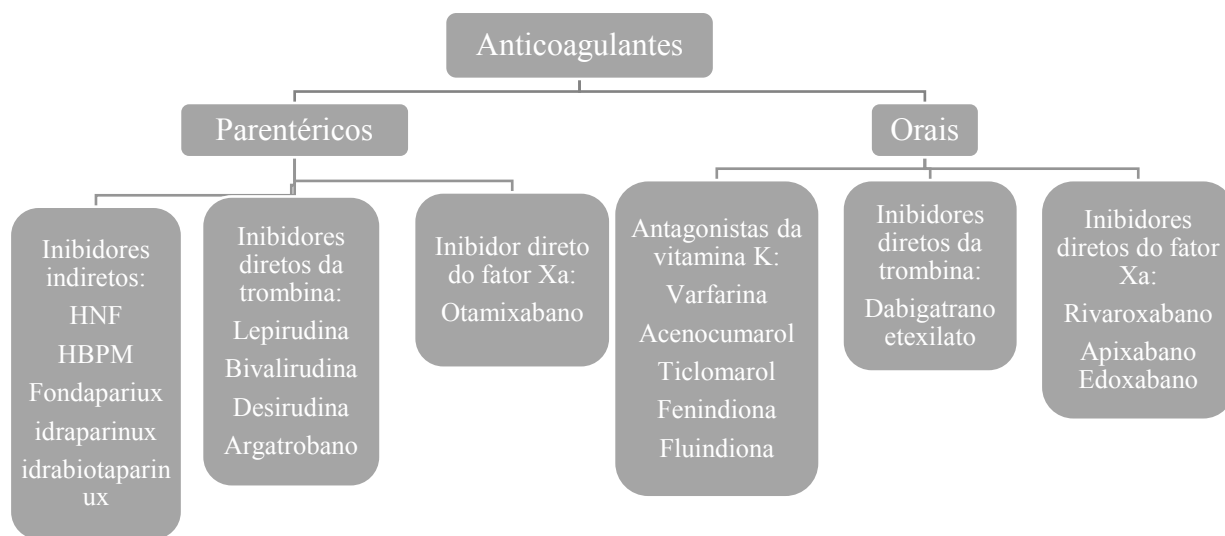


Figura 5 – Anticoagulantes parentéricos e orais.

3.2 Anticoagulantes parentéricos

Neste grupo estão incluídos os fármacos denominados de clássicos, como a HNF e as HBPM (inibidores indiretos), o fondaparinux sódico, idraparinux e o idrabiotaparinux (inibidores indiretos) os derivados da hirudina (bivalirudina, lepirudina e desirudina), o argatrobano (inibidores diretos da trombina) e o otamixabano (inibidor direto do fator Xa) (Ramos & Ferreira, 2013). Em Portugal, apenas são comercializadas a HNF, as HBPM,

o fondaparinux sódico e a bivalirudina, pelo que serão apenas estes que serão abordados neste trabalho (Tabela 2). A lepirudina (Refludan[®]) e a desirudina (Revasc[®]) deixaram de ser autorizadas para comercialização na União Europeia, a primeira desde abril de 2012 e a segunda desde julho de 2014.

3.2.1 Heparina não fracionada (HNF)

Mecanismo de ação

A HNF é constituída por cadeias de mucopolissacarídeos altamente sulfatados com um peso molecular que pode variar entre 3000 a 30.000 dalton (Da). Apenas 1/3 das cadeias possuem a sequência de pentassacarídeos que permite a ligação com alta afinidade à AT, sendo esta fração a responsável pela sua atividade anticoagulante. As moléculas que não possuem esta sequência têm uma atividade anticoagulante mínima quando administradas em doses profiláticas ou terapêuticas (Garcia, Baglin, Weitz & Samama, 2012; De Caterina *et al.*, 2013b; Wilson & Tait, 2014). A heparina ao se ligar à AT vai potenciar a sua ação, sendo que para além de inibir indiretamente a trombina, o complexo HNF-AT inibe também a ação dos fatores Xa, IXa, XIa e XIIa. Além disso, possui capacidade de induzir a libertação do inibidor da via do FT que por sua vez inibe o complexo FVIIa-FT. As cadeias com menos de 18 pentassacarídeos, apesar de serem demasiado curtas para permitirem a ligação da AT à trombina, conseguem catalisar a inibição do fator Xa (Garcia *et al.*, 2012).

Farmacocinética

Pode ser administrada por via intravenosa (IV), infusão contínua ou injeção subcutânea (SC) se na forma de sal sódico. Caso seja em forma de sal cálcico só pode ser administrada subcutaneamente devido à sua insolubilidade. Quando administrada subcutaneamente é necessário que a dose seja maior do que por via IV, uma vez que a biodisponibilidade por via SC é de apenas 30% (*Prontuário Terapêutico online*, 2016). Possui um tempo de semivida ($t_{1/2}$) de 1 a 2,5 horas, dependendo da dose, e a sua eliminação é biliar (Tanaka *et al.*, 2009).

Indicações e contraindicações

Encontra-se indicada no tratamento do EP, TVP, angina instável, oclusões arteriais periféricas agudas e em pacientes sujeitos a cirurgia abdominal e ortopédica. Não deve ser utilizada em casos de hipersensibilidade, se existirem doenças hemorrágicas, hemorragia recente e diabetes *mellitus*. A HNF pode ser administrada com segurança a grávidas e lactentes pois não atravessa a barreira placentária nem é excretada no leite (*Prontuário Terapêutico online*, 2016).

Reações adversas e interações medicamentosas

A hemorragia e a trombocitopenia são as reações adversas mais comuns, no entanto, podem ocorrer outros efeitos como alopecia, hiperlipidemia, hipercaliemia, necrose cutânea, reações de hipersensibilidade, irritação no local de injeção e osteoporose, devido a tratamento prolongado com doses terapêuticas de heparina. Apesar do mecanismo não ser claro, pensa-se que poderá surgir devido à ligação da heparina aos osteoblastos que por conseguinte libertam fatores que ativam os osteoclastos (Garcia *et al.*, 2012). Ocorre uma potenciação do seu efeito quando administrada concomitantemente com AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) e AVK (*Prontuário Terapêutico online*, 2016).

Reversão do efeito

Em situações de hemorragia e caso seja necessário reverter o efeito da heparina pode ser administrado sulfato de protamina por via IV (Garcia *et al.*, 2012; *Prontuário Terapêutico online*, 2016).

3.2.2 Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

Mecanismo de ação

As moléculas de HBPM, derivadas da despolimerização enzimática ou química da HNF possuem 1/3 do peso molecular da HNF, compreendido entre 4.000 a 5.000 Da, o que equivale a cerca de 8 a 15 pentassacarídeos. Apenas 1/5 das moléculas possuem atividade anticoagulante. Tal como a HNF, as HBPM ligam-se à AT acelerando a inibição da trombina e fator Xa. Uma vez que as cadeias de HPBM são muito pequenas, apenas

50 a 75% das cadeias têm capacidade para inibir a trombina, mas possuem um grande potencial de inibição do fator Xa (De Caterina *et al.*, 2013b).

Em Portugal estão disponíveis a dalteparina sódica (Fragmin[®]), enoxaparina sódica (Levonox[®]), nadroparina cálcica (Fraxiparina[®], Fraxodi[®]), parnaparina sódica (Fluxum[®]) e a tinzaparina sódica (Innohep[®]) (*Prontuário Terapêutico online*, 2016).

Farmacocinética

As várias HBPM são produzidas utilizando diferentes métodos de despolimerização, o que leva a que haja algumas discrepâncias na farmacocinética e perfil anticoagulante. No geral, possuem mais vantagens que a HNF como um $t_{1/2}$ que pode variar de 3 a 6 horas, dose-dependente e uma biodisponibilidade de 90% após administração SC. Uma vez que a sua eliminação é maioritariamente por via renal, o $t_{1/2}$ pode estar prolongado em pacientes com insuficiência renal (Garcia *et al.*, 2012).

Indicações e contraindicações

Indicadas para o tratamento e prevenção da TVP e EP em cirurgia ortopédica e abdominal, angina instável e EAM. Estão contraídicadas em casos de úlcera duodenal, hemorragia cerebral, diáteses hemorrágicas e endocardite séptica. Podem ser utilizadas na gravidez pois não atravessam a barreira placentária (*Prontuário Terapêutico online*, 2016).

Reações adversas e interações medicamentosas

Tal como os outros anticoagulantes a hemorragia é o seu maior efeito adverso. O risco de ocorrência de osteoporose é menor que com a HNF, uma vez que as HBPM possuem menor afinidade para os osteoblastos e osteoclastos (Garcia *et al.*, 2012; De Caterina *et al.*, 2013b). O seu efeito é potenciado pela administração concomitante de AINEs e antagonistas da vitamina K. Se administrada por via SC pode ocorrer hematoma no local da injeção, hipersensibilidade e trombocitopenia (*Prontuário Terapêutico online*, 2016).

Reversão do efeito

A reversão do seu efeito é realizada parcialmente (30-40%) pelo sulfato de protamina, pois este só consegue ligar às cadeias mais longas neutralizando a ação inibitória da trombina (*Prontuário Terapêutico online*, 2016). Para as moléculas mais

pequenas que possuem capacidade de inibição do fator Xa não existe antídoto disponível, embora exista um potencial antídoto em desenvolvimento, o andexanet alpha (AndexXa™), uma proteína modificada recombinante do fator Xa, cataliticamente inativa e que não possui ação pró-coagulante e anticoagulante (Salem *et al.*, 2014; Greinacher, Thiele & Selleng, 2015).

3.2.3 Fondaparinux sódico

Mecanismo de ação

O fondaparinux (Arixta®) foi o primeiro análogo sintético da HNF e HBPM a ser criado, possuindo um peso molecular de 1728 Da. Como possui uma cadeia de pentassacarídeos muito pequena não consegue fazer ponte entre a AT e a trombina, inibindo apenas o fator Xa (De Caterina *et al.*, 2013b). Assim, o fondaparinux exerce a sua função ligando-se à AT e induzindo uma alteração da conformação do sítio reativo que vai aumentar a reatividade para o fator Xa, permitindo que esta se ligue covalentemente à AT. O fondaparinux liberta-se por fim da AT e fica disponível para ativar mais moléculas de AT em circulação (Garcia *et al.*, 2012; Wilson & Tait, 2014).

Farmacocinética

A sua administração é feita subcutaneamente. Tem um $t_{1/2}$ de 17 horas em indivíduos jovens mas que pode ir até 21 horas em pacientes idosos, uma biodisponibilidade de quase 100%, atinge o pico de concentração 2 horas após a administração e possui uma ligação às proteínas plasmáticas quase nula pois a maior parte do composto está ligado à AT. É maioritariamente excretado por via renal, de forma inalterada (Garcia *et al.*, 2012).

Indicações e contraindicações

Indicado para o tratamento e prevenção do TEV em pacientes sujeitos a cirurgia ortopédica, nomeadamente artroplastia da anca e joelho, cirurgia de fratura da extremidade proximal do fémur, cirurgia abdominal, imobilização por doença aguda, EP, tratamento de angina instável e EAM. (Ramos & Ferreira, 2013; *Prontuário terapêutico online*, 2016). Está contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina (CLCr) <30 mL/min) devido à sua via de excreção, endocardite bacteriana

aguda e lactentes. Só administrar em grávidas depois de ponderar o risco/benefício, uma vez que não existem dados que suportem uma possível passagem pela barreira placentária (*Prontuário Terapêutico online*, 2016).

Reações adversas e interações medicamentosas

As reações adversas mais frequentes são hemorragia, reação de hipersensibilidade no local da injeção, trombocitopenia, e com menos frequência pode causar náuseas, vômitos, dor abdominal, dispepsia, diarreia ou obstipação, cefaleias e vertigens. Uma vez que o fármaco não se liga às proteínas plasmáticas nem interage com o citocromo P450 (CYP), não se esperam interações medicamentosas (*Prontuário Terapêutico online*, 2016).

Reversão do efeito

Não existe um antídoto que reverta o seu efeito (Ramos & Ferreira, 2013; Wilson & Tait, 2014), no entanto, tal como para as HBPM, o andexanet alfa é um potencial antídoto em desenvolvimento (Greinacher *et al.*, 2015).

3.2.4 Bivalirudina

Mecanismo de ação

A bivalirudina (Angiox[®]) é um polipéptido sintético, bivalente e análogo da hirudina constituído por 20 aminoácidos, inibidor direto da trombina e que ao contrário da lepirudina e da desirudina liga-se de forma reversível à trombina livre e ligada ao coágulo (Garcia *et al.*, 2012; Ramos & Martins, 2013).

Farmacocinética

Após administração IV, a bivalirudina torna-se biodisponível muito rapidamente, com um início de ação de 5 minutos e um $t_{1/2}$ de 25 a 35 minutos. Não possui ligação às proteínas plasmáticas e não é metabolizada pelo CYP, mas sim por proteases, incluindo a trombina. Apenas 20% da bivalirudina é excretada por via renal sem alterações. (Wilson & Tait, 2014; Angiox[®] *Resumo das características do medicamento*, 2016).

Indicações e contraindicações

Encontra-se indicada em casos de SCA com *stent*, angina instável, pacientes sujeitos a intervenções coronárias percutâneas, em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina que necessitem de intervenções coronárias percutâneas (Garcia *et al.*, 2012; Ramos & Martins, 2013). De acordo com a EMA, deve ser administrada juntamente com AAS (ácido acetilsalicílico) e clopidogrel (Angiox[®] RCM, 2016). A bivalirudina é contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave, hemodialisados e gravemente hipertensos sem controle, com hipersensibilidade à substância ativa, hemorragia ativa ou risco acrescido de hemorragia e endocardite bacteriana subaguda (Angiox[®] RCM, 2016). A administração a grávidas e lactentes também se encontra contraindicada por falta de estudos conclusivos.

Reações adversas e interações medicamentosas

As reações adversas mais frequentes são hemorragia e a hipersensibilidade à substância ativa. Uma vez que a bivalirudina não se liga às proteínas plasmáticas nem é metabolizada pelo CYP, não são de esperar interações medicamentosas. No entanto, é previsível que a administração concomitante com outros fármacos anticoagulantes e antiplaquetários aumente o risco de hemorragia (Angiox[®] RCM, 2016).

Reversão do efeito

Apesar de não existir de momento um antídoto disponível, a descontinuação da terapêutica normalmente é suficiente para impedir um evento hemorrágico mais severo, já que fármaco é rapidamente eliminado do organismo (Angiox[®] RCM, 2016).

Tabela 2 – Anticoagulantes parentéricos disponíveis em Portugal.

	HNF	HBPM	Fondaparinux sódico	Bivalirudina
Indicação	Tratamento do EP, TVP, angina instável, oclusões arteriais periféricas agudas prevenção de TEV em pacientes sujeitos a cirurgia abdominal e ortopédica	Tratamento e prevenção da TVP e EP em cirurgia ortopédica e abdominal, angina instável e EAM	Tratamento e prevenção do TEV em pacientes sujeitos a cirurgia ortopédica e abdominal, imobilizados, EP, EAM, angina instável	SCA com <i>stent</i> , angina instável, pacientes sujeitos a intervenções coronárias percutâneas, em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina que necessitem de intervenções coronárias percutâneas
t ½	1-2,5h	3-6h (dependendo da HBPM)	17-21h	25-35 min
Bio disponibilidade	85-100 % (SC)	90%	~100%	100%
Lig. prot. plasm.	>80 %	Muito baixa	Quase nula	Nula
Eliminação	Biliar	Renal	Maioritariamente renal	Maioritariamente biliar
Antídoto	Sulfato de protamina IV	Sulfato de protamina IV (parcialmente) Andexanet alpha?	Andexanet alfa?	Não tem

3.3 Anticoagulantes orais

Embora a terapêutica anticoagulante por via parentérica possa ser realizada por períodos mais prolongados, a terapêutica anticoagulante oral tem mostrado mais vantagens, desde uma maior adesão do paciente até a uma melhor relação de custo/eficácia (Firriolo & Hupp, 2012).

Durante mais de 60 anos os AVK foram utilizados com efetividade na prevenção primária e secundária do TEV, assim como na prevenção de embolismo sistémico em pacientes com próteses valvulares ou FA, como adjuvante na profilaxia do embolismo após EAM e na redução do risco de EAM recorrente (Ansell *et al.*, 2008). Estes são classificados em função da sua estrutura química em derivados da 4-hidroxicumarina (varfarina, acenocumarol e tiocloamarol) e derivados da indano-1,3-diona (fenindiona e fluindiona). Em Portugal, apenas a varfarina (Varfine[®]) e o acenocumarol (Sintrom[®]) são comercializados (António *et al.*, 2008).

3.3.1 Antagonistas da vitamina K: derivados da 4-hidroxicumarina

3.3.1.1 Varfarina

A varfarina (Varfine[®]) é um anticoagulante com uma ação indireta sobre os fatores de coagulação. É comercializada na dosagem de 5 mg e encontra-se indicada no tratamento e prevenção de TEV e na prevenção do TEV em doentes com FA ou submetidos a cirurgia valvular. A posologia inicial de varfarina em adultos é normalmente de 10 mg diários durante um ou dois dias e nos dias subsequentes a dosagem deverá ser monitorizada através do INR (Ansell *et al.*, 2008; Silva, 2012). A posologia subsequente vai depender de vários fatores, como a alimentação do paciente, função renal e hepática, taxa de absorção intestinal, interações farmacológicas, adesão à terapêutica e ainda fatores genéticos alteradores da farmacologia da varfarina (Silva, 2012).

Mecanismo de ação

A varfarina exerce a sua função anticoagulante reduzindo a síntese dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K: a protrombina, os fatores VII, IX e X e as proteínas C e S (Peacock, Gearhart & Mills, 2012; Silva, 2012; Ramos & Martins, 2013; Salem *et al.*, 2014). Para que estes se tornem ativos, necessitam que ocorra a gama-carboxilação dos resíduos de glutamato das suas regiões N-terminais através da enzima

gama-glutamil carboxilase, sendo que vitamina K na sua forma reduzida (KH₂-hidroquinona) vai atuar como cofator nesta reação assim como o oxigênio molecular e dióxido de carbono. Na carboxilação, a vitamina K na forma epóxido é oxidada pela epóxi-redutase da vitamina K e é depois reduzida pela redutase da vitamina K voltando à forma ativa (KH₂) (Ansell *et al.*, 2008; Ramos & Martins, 2013).

A varfarina vai interferir na interconversão cíclica da vitamina K através da inibição da epóxi-redutase da vitamina K (Figura 6) e como resultado vão se produzir no fígado fatores parcialmente carboxilados ou descarboxilados, que possuem uma reduzida ação anticoagulante. Como inibe também as proteínas reguladoras C e S acaba por possuir um potencial pró-coagulante, embora o efeito anticoagulante seja dominante (Ageno *et al.*, 2012).

O início do efeito anticoagulante vai depender da depuração dos fatores anticoagulantes. As primeiras proteínas a serem afetadas são as proteínas C e em seguida o fator VII, devido à curta semivida que apresentam (8 horas e 4-6 horas respectivamente), mas a protrombina e fator X permanecem funcionais durante 2 a 3 dias. Este início de ação prolongado leva a que haja necessidade de completar o esquema terapêutico com um anticoagulante parentérico até se atingirem os níveis ideais de anticoagulação (Tanaka *et al.*, 2009; Silva, 2012).

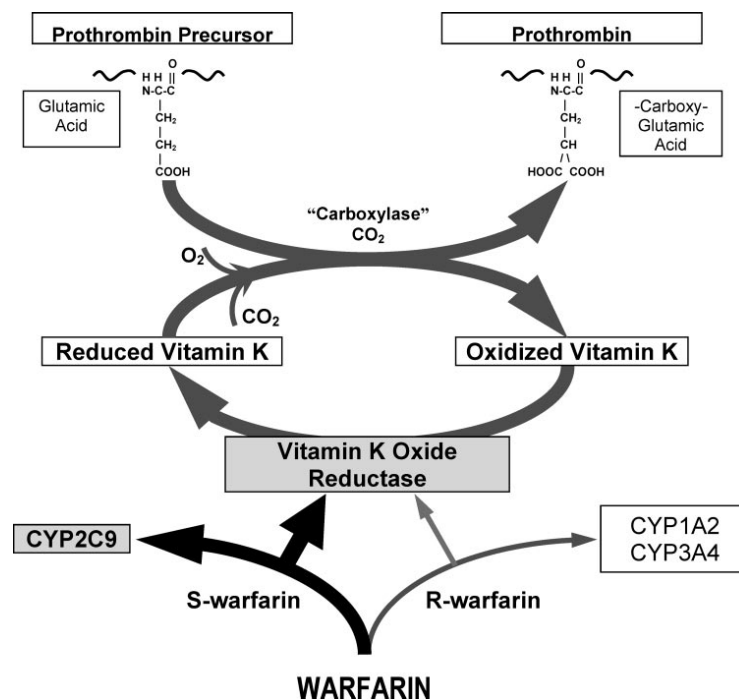


Figura 6 – Ciclo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina (Ansell *et al.*, 2008).

Farmacocinética

A varfarina é uma mistura racêmica de dois isômeros ativos, os enantiômeros S e R, sendo que o S é mais potente que a R (cerca de 3 a 5 vezes mais). Os dois enantiômeros são metabolizados hepaticamente de forma diferente. Enquanto o enantiômero S é metabolizado pelo CYP 2C9, o entantiômero R sofre metabolização pelo CYP 1A2 e CYP 2C19. Atinge a sua maior concentração cerca de 60 a 90 minutos após a sua administração, possui uma biodisponibilidade de quase 100%, ligação às proteínas plasmáticas de 99,5 % (particularmente à albumina) e um $t_{1/2}$ de 36 a 42 horas (entantiômero R possui um $t_{1/2}$ de 45h ao contrário do S, que possui um $t_{1/2}$ de 29h) (Ansell *et al.*, 2008; Silva, 2012). A excreção dos metabolitos inativos é realizada por via renal e fecal (Varfine[®] *Resumo das características do medicamento*, 2016).

Contraindicações e reações adversas

Devido à interferência da varfarina na carboxilação das proteínas de glutamato que são sintetizadas no tecido ósseo, a administração deste fármaco encontra-se contraindicada na gravidez, especialmente no primeiro trimestre pois esta interação pode causar anormalidades ósseas fetais (Ansell *et al.*, 2008). Apesar da varfarina não ser excretada no leite, a sua administração no período de lactação só deve ser realizada se estritamente necessária. Em paciente com hemorragia ativa ou com risco elevado de sofrerem hemorragia grave (úlceras pépticas, feridas graves, endocardite bacteriana, insuficiência renal ou hepática severa e hipertensão severa) também está contraindicada a administração de varfarina (Varfine[®] RCM, 2016).

Tal como os restantes anticoagulantes, a reação adversa mais comum é a hemorragia, sendo que esta pode afetar qualquer órgão e resultar na formação de hematomas e no desenvolvimento de anemia. A necrose cutânea também é um efeito adverso mais frequente em indivíduos idosos e obesos. Náuseas, vômitos e diarreia também podem surgir (Varfine[®] RCM, 2016).

Interações medicamentosas, alimentares e variabilidade genética

A varfarina é um fármaco com uma marcada variabilidade no seu metabolismo. Fatores genéticos e ambientais, como o tipo de alimentação e medicação concomitante alteram a resposta individual à varfarina. Na vertente genética, polimorfismos no gene codificador da epóxi-redutase da vitamina K e no CYP 2C9 são responsáveis por

variabilidades e sensibilidades diferentes ao fármaco. Alterações do gene codificador da epóxi-redutase da vitamina K levam a que seja necessário maiores dosagens de varfarina e no CYP 2C9 obrigam a redução da dose de forma a diminuir o risco hemorrágico (Ansell *et al.*, 2008; Silva, 2012). Existem vários fármacos que interagem com a farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina em vários aspetos, nomeadamente alterando a função plaquetária (AAS, clopidogrel), a síntese de vitamina K no trato gastrointestinal (GI) (alguns antibióticos) e levando a lesões GI (AINEs) (Tabela 3) (Silva, 2012).

Alimentos ricos em vitamina K como a couve, nabo, espinafres, brócolos e endívias, podem reduzir a resposta anticoagulante à varfarina, mas tal facto não indica que o paciente deva deixar de comer estes alimentos, mas sim que realize uma dieta regular de forma a não existirem variações do INR (António *et al.*, 2008; Silva, 2012).

Tabela 3 – Exemplos de fármacos e compostos que interagem com a resposta anticoagulante da varfarina (Adaptado de António *et al.*, 2008).

Redução do efeito da varfarina		Aumento do efeito da varfarina	
Azatioprina	Diuréticos	AAS	Metronidazol
Barbitúricos	Etanol	Alopurinol	Omeprazol
Carbamazepina	Fenitoína	Amiodarona	Propranolol
Ciclofosfamida	Fenobarbital	Antidepressivos	Piroxicam
Colestiramina	Mercaptopurina	tricíclicos	Profafenona
Corticosteróides	Quinidina	Antifúngicos	Fenilbutazona
Contraceptivos orais	Rifampicina	Cimetidina	Clofibrato
Dicloxacilina	Sucralfato		Clopamida

Reversão do efeito

A reversão do efeito devido a hemorragia depende dos valores de INR. A vitamina K por via IV ou 10-20 mg por via oral é uma opção muito utilizada, no entanto é necessário esperar 12 a 14 horas após a administração até que uma quantidade suficiente de fatores de coagulação carboxilados seja formada. Para a reconstituição rápida da hemostase podem ser administrados concentrado de complexo de protrombina (CCP), plasma fresco ou fator VIIa recombinante (Greinacher *et al.*, 2015).

3.3.1.2 Acenocumarol

Mecanismo de ação

O acenocumarol (Sintrom[®]) é tal como a varfarina um antagonista da vitamina K derivado da 4-hidroxycumarina, possuindo um mecanismo de ação semelhante. É comercializado na dosagem de 5 mg (Sintrom[®] *Resumo das características do medicamento*, 2016).

Farmacocinética

É também uma mistura racémica dos entantiómeros R e S em que o S é mais potente. É rapidamente absorvido por via oral, atingindo a sua concentração máxima 1 a 3 horas após a administração. Apesar do mecanismo de ação ser semelhante, as suas características farmacocinéticas são díspares. A sua biodisponibilidade e $t_{1/2}$ são significativamente inferiores à da varfarina (60% e 8-11h respetivamente). É extensamente metabolizado pelo CYP 2C9 libertando no final quatro metabolitos mas também pode sofrer metabolização pelo CYP 1A2 e CYP 2C19. Possui uma grande ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 98,7%). A sua excreção é feita por via renal (60%) e via fecal (29%) (Silva, 2012; Sintrom[®] RCM, 2016).

Em relação às indicações, contraindicações, efeitos adversos e interações, possui as mesmas indicadas para a varfarina.

Apesar da sua eficácia ser amplamente notória através de ensaios clínicos bem desenhados, os AVK apresentam alguns problemas de difícil gestão como a necessidade regular de monitorização laboratorial, o ajuste frequente da dosagem, possuírem uma janela terapêutica pouco ampla e interagirem com uma grande variedade de fármacos e alimentos (Ansell *et al.*, 2008; Poulsen, Grove & Husted, 2012; Silva, 2012; Fonseca *et al.*, 2014; Sivoilella, Biagi, Brunello, Berengo & Pengo, 2015).

De forma a contornar estas questões, a investigação farmacológica tem evoluído no sentido de desenvolver moléculas não peptídicas, com o potencial de inibir fatores-chave do sistema da coagulação, nomeadamente o fator Xa e a trombina e que permitam uma melhor previsibilidade farmacocinética e farmacodinâmica (Silva, 2012).

O primeiro anticoagulante oral inibidor da trombina a ser aprovado na União Europeia foi o ximelgatrano que apesar de possuir bastantes vantagens em relação à varfarina foi retirado do mercado 20 meses após a sua aprovação, uma vez que se determinou que possuía características hepatotóxicas (Eriksson *et al.*, 2009; Fonseca *et al.*, 2010; Ramos & Martins, 2013). O dabigatrano etexilato, Pradaxa[®] (inibidor da trombina), o rivaroxabano, Xarelto[®] e o apixabano, Eliquis[®] (ambos inibidores do fator Xa) são comercializados em Portugal (Tabela 4) (Fonseca *et al.*, 2014). O edoxabano (Lixiana[®]), outro inibidor do fator Xa já se encontra aprovado pela EMA para comercialização na União Europeia desde junho de 2015 e a partir de 30 de dezembro de 2016 obteve autorização de participação em Portugal (Lixiana[®] *Resumo das características do medicamento*, 2016).

Estes fármacos possuem algumas vantagens em relação aos AVK: são dose-dependente, permitindo uma previsibilidade do efeito anticoagulante, quando a função renal está normal, são rapidamente eliminados do organismo, possuem poucas interações medicamentosas e alimentares, não necessitam de monitorização regular e possuem uma efetividade comparativa aos AVK, exceto em pacientes com próteses valvulares (Eriksson *et al.*, 2009; Firriolo & Hupp, 2012; Spyropoulos & Douketis, 2012; Sivoilella *et al.*, 2015; Greinacher *et al.*, 2015; Mar *et al.*, 2015; Costantinides *et al.*, 2016). Porém, possuem algumas limitações como o custo ainda bastante elevado em relação aos AVK, a preocupação com uma correta adesão do paciente à terapêutica (devido aos t^{1/2} curtos) e até há pouco tempo, a falta de antídotos eficazes (Sivoilella *et al.*, 2015).

3.3.2 Inibidor direto da trombina

3.3.2.1 Dabigatrano etexilato

Dabigatrano etexilato (Pradaxa[®]) é uma molécula sintética de baixo peso molecular (628 Da) e um pró-fármaco sem atividade farmacológica (Poulsen *et al.*, 2012). Pradaxa[®] é comercializado na forma de cápsulas com 75, 110 ou 150 mg de dabigatrano etexilato (sob a forma de mesilato) e encontra-se aprovado na União Europeia para a prevenção primária de eventos tromboembólicos venosos em pacientes adultos submetidos a artroplastia eletiva total da anca e do joelho, para a prevenção de embolismo sistémico e AVC em pacientes com FA não-valvular com um ou mais fatores de risco (AVC ou AIT prévios; idade ≥ 75 anos; HTA; diabetes *mellitus*; insuficiência cardíaca

sintomática), no tratamento da TVP e da EP e na prevenção da TVP e da EP recorrentes em adultos (Eriksson *et al.*, 2009; Peacock *et al.*, 2012; Migarro-de-León & Chaveli-López, 2013; Pradaxa[®] *Resumo das características do medicamento*, 2016).

Recomenda-se que antes do início do tratamento com dabigatrano, a função renal deverá ser avaliada através do cálculo da CLCr, de modo a excluir do tratamento os doentes com compromisso renal e se houver suspeita de que a função renal possa estar diminuída ou deteriorada. Em pacientes com idade superior a 75 anos ou com compromisso renal a avaliação deverá ser realizada no mínimo, uma vez por ano. (Pradaxa[®] RCM, 2016).

Mecanismo de ação

Após sofrer hidrólise por esterases no plasma e no fígado, o dabigatrano etexilato altera-se na sua forma ativa, o dabigatrano, sendo esta a molécula que atua de forma direta e reversível na trombina. O dabigatrano exerce a sua ação ao se comportar como um inibidor peptidomimético da trombina e ao se ligar ao seu centro ativo inibe a conversão do fibrinogénio em fibrina e consequentemente a formação do trombo. Inibe também a trombina livre, a trombina ligada à fibrina e a agregação plaquetária que é induzida pela trombina (Poulsen *et al.*, 2012; Silva, 2012; Peacock *et al.*, 2012; Pradaxa[®] RCM, 2016).

Farmacocinética

Como o dabigatrano tem uma baixa disponibilidade oral devido ao seu pH fortemente básico e estado constantemente ionizado, houve necessidade de desenvolver uma formulação galénica em pró-fármaco, o dabigatrano etexilato que facilita a absorção gastrointestinal. Após ser administrado por via oral, o dabigatrano etexilato é convertido rapidamente a dabigatrano pelas esterases hepáticas e possui uma biodisponibilidade de 6,5%. De forma a evitar possíveis alterações na absorção GI, foi desenvolvido uma formulação com ácido tartárico, o que possivelmente leva aos efeitos adversos GI. O microambiente ácido produzido aumenta a dissolução e absorção do dabigatrano o que o torna independente de variações no pH gástrico. Possui uma farmacocinética de 1ª ordem (a eliminação é diretamente proporcional à concentração do fármaco no organismo), tem um rápido aumento da concentração plasmática (0,5 a 2 horas após a administração) e um $t_{1/2}$ de 8 horas, que poderá chegar a 12-14 horas com administração iterada, atingindo o equilíbrio ao fim de 3 dias Tem uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (34-35%) (Poulsen *et al.*, 2012; Silva, 2012; Pradaxa[®] RCM, 2016).

O dabigatrano não interage com o CYP mas interage com a proteína transportadora glicoproteína-P (gp-P) o que pode levar a algumas interações medicamentosas relevantes. 80% do dabigatrano é eliminado pelos rins na forma inalterada, a uma taxa de 100 mL/min (taxa de filtração glomerular normal), o que leva a uma eliminação mais prolongada em idosos e pacientes com a função renal diminuída, daí ser necessário realizar ajustes na posologia (Silva, 2012; Davis *et al.*, 2013; Pradaxa[®] RCM, 2016)

Contraindicações e interações medicamentosas

Pacientes com um grande compromisso renal e portadores de próteses valvulares cardíacas não devem realizar terapêutica com dabigatrano. No caso de pacientes portadores de próteses valvulares cardíacas, foi comprovado em vários ensaios clínicos o aumento do risco de hemorragia, AVC e EAM com a toma de dabigatrano. Uma vez que não existem estudos suficientes que indiquem a segurança do dabigatrano em pacientes com compromisso hepático também se encontra contraindicado a sua administração nestes indivíduos. A administração a grávidas e a lactentes também se encontra contraindicada por falta de ensaios clínicos em humanos. (Pradaxa[®] RCM, 2016).

Hipersensibilidade à substância ativa ou excipientes, hemorragia ativa, presença de lesões ou condições consideradas fatores de risco significativo de hemorragia grave, como úlceras gastrointestinais, neoplasias malignas, lesão cerebral ou na espinal medula recente, cirurgia cerebral, espinal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, varizes esofágicas, malformações arteriovenosas e aneurismas ou anomalias vasculares *major* intraspinais ou intracerebrais e tratamento concomitante com outros anticoagulantes (exceto quando se pretende alterar a terapêutica ou quando é necessário *bridging* com heparinas) encontram-se também entre as contraindicações referidas (Pradaxa[®] RCM, 2016, *Prontuário terapêutico online*, 2016).

Sendo o dabigatrano um substrato da gp-P é possível que ocorram interações com fármacos que inibem ou potenciam o efeito desta, o que se poderá traduzir num aumento ou diminuição da concentração plasmática de dabigatrano, respectivamente. A amiodarona, posaconazol, quinidina, verapamilo, claritromicina e ticagrelor são inibidores fracos a moderados da gp-P, pelo que se deverá ter precaução na administração concomitante destes fármacos. Por outro lado o cetoconazol sistémico, ciclosporina, itraconazol e dronedarona são inibidores fortes da gp-P, sendo que a sua administração

se encontra contraindicada. A rifampicina, carbamazepina ou fenitoína são potenciadores da gp-P pelo que é de esperar uma diminuição da concentração de dabigatrano (Poulsen *et al.*, 2012; Davis *et al.*, 2013; Pradaxa[®] RCM, 2016).

Reações adversas

Os efeitos adversos mais comuns são a hemorragia e perturbações GI como náuseas, dispepsia, dor abdominal, hemorragia GI e diarreia (Davis *et al.*, 2013; Pradaxa[®] RCM, 2016). Outros efeitos adversos que podem correr com menor frequência são a hemorragia intracraniana, reações de hipersensibilidade, aumento das enzimas hepáticas, entre outros (Pradaxa[®] RCM, 2016).

Reversão do efeito

Caso haja necessidade de reversão rápida do efeito anticoagulante do dabigatrano devido a hemorragia potencialmente fatal, este deve ser interrompido e poderá ser administrado idarucizumab (Praxbind[®]) um antagonista do efeito farmacodinâmico do dabigatrano (Praxbind[®] *Resumo das características do medicamento*, 2015; Pradaxa[®] RCM, 2016). O idarucizumab é derivado de um anticorpo monoclonal induzido em ratinhos usando o dabigatrano ligado a proteínas transportadoras (Greinacher *et al.*, 2015, Costantinides *et al.*, 2016). A ligação dabigatrano-idarucizumab possui uma afinidade muito superior à da ligação entre o dabigatrano e a trombina, formando assim um complexo com grande estabilidade (Praxbind[®] RCM, 2015).

No entanto, em pacientes com função renal e hepática normal e uma vez que o $t_{1/2}$ é curto, é preferível a vigilância se a hemorragia for controlada facilmente por meios mecânicos, pois rapidamente o fármaco é eliminado do organismo (Peacock *et al.*, 2012).

3.3.3 Inibidores do fator Xa

3.3.3.1 Rivaroxabano

O rivaroxabano (Xarelto[®]) é um inibidor potente e reversível do fator Xa, pertencente à classe da oxazolidinona e possui uma elevada biodisponibilidade e absorção oral devido à inexistência de um grupo básico no local de ligação ao centro ativo do fator Xa (Eriksson *et al.*, 2009; Silva, 2012). Xarelto[®] é comercializado pela na forma de comprimidos revestido por película com 2,5, 10, 15 e 20 mg de rivaroxabano (Xarelto[®] *Resumo das características do medicamento*, 2016). Quando administrado

concomitantemente com AAS, isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos após uma SC com biomarcadores cardíacos elevados. É igualmente indicado na prevenção do TEV em pacientes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho, prevenção de AVC ou embolismo sistêmico em pacientes adultos com FA não-valvular com um ou mais fatores de risco e tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos (Sivolella *et al.*, 2015; Xarelto[®] *Resumo das características do medicamento*, 2016).

Não há necessidade de ajuste na posologia em pacientes com compromisso renal ligeiro e moderado. Pode ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave e em doentes com compromisso renal concomitantemente tratados com outros medicamentos que aumentem as concentrações plasmáticas de rivaroxabano (Xarelto[®] RCM, 2016).

Mecanismo de ação

O rivaroxabano exerce a sua função ligando-se diretamente ao centro ativo do fator Xa e por conseguinte, atenuando a formação de trombina e prevenindo também a conversão do fibrinogénio em fibrina. Liga-se tanto ao fator Xa livre como ao fator Xa ligado ao complexo protrombinase ou ao coágulo. Não inibe a trombina livre nem outras serinas-proteases e não aparenta ter efeito sobre as plaquetas, no entanto, julga-se que ao atenuar a geração de trombina possa inibir indiretamente a agregação plaquetária induzida pelo FT (Silva, 2012).

Farmacocinética

Após a sua administração é rapidamente absorvido, atingindo o seu pico de concentração em 2 a 4 horas. Possui um $t_{1/2}$ que pode ir de 5 a 9 horas e que no paciente idoso pode aumentar para 11-13 horas e uma biodisponibilidade elevada (80-100%). A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 92% a 95%. O volume de distribuição é moderado (50 litros). Cerca de 1/3 do rivaroxabano é eliminado inalterado por via renal enquanto que 2/3 sofrem metabolização hepática pelo CYP 3A4, 2J2 e mecanismos independentes do CYP. Destes 2/3 que sofrem metabolização 50% dos metabolitos são excretados por via renal e 50% por via fecal (Peacock *et al.*, 2012; Poulsen *et al.*, 2012; Silva, 2012; Salem *et al.*, 2014).

Estudos *in vitro* indicam que o rivaroxabano, tal como o dabigatranó é um substrato da gp-P (Xarelto[®] RCM, 2016). A absorção do rivaroxabano é moderadamente aumentada com a administração juntamente com alimentos, sugerindo que deve ser administrado com as refeições (nomeadamente as doses superiores) (Salem *et al.*, 2014)

Contraindicações e interações farmacológicas

Encontra-se contraindicado em pacientes com CLCr <15 mL/min e pacientes com compromisso hepático associado a coagulopatia e risco grave de hemorragia. Estudos realizados em animais indicam que o rivaroxabano possui toxicidade reprodutiva, atravessando a placenta e que é excretado no leite. Por falta de estudos em humanos a administração de rivaroxabano também se encontra contraindicada nestes casos (Xarelto[®] RCM, 2016). Em relação a outras contraindicações, possui as mesmas indicadas para o dabigatranó.

Uma vez que o rivaroxabano possui baixa afinidade para o CYP 3A4 apenas é suscetível de forma moderada a inibidores potentes deste. Assim, dever-se-á ter precaução com paciente a realizar terapêutica concomitante com antifúngicos azólicos como o cetoconazol, intraconazol, voriconazol e posaconazol ou inibidores da protease do VIH (vírus da imunodeficiência humana), como o ritonavir, uma vez que estes fármacos podem aumentar a concentração plasmática de rivaroxabano (Xarelto[®] RCM, 2016) embora existam autores que desaconselham a toma concomitante com estes fármacos (Salem *et al.*, 2014). Pelo contrário, indutores do CYP 3A4 como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou hipericão podem originar a diminuição dos níveis de rivaroxabano em circulação (Silva, 2012; Xarelto[®] RCM, 2016). Tal como o dabigatranó, interage com a gp-P, logo é necessário ter especial atenção com a administração simultânea com inibidores ou indutores fortes da gp-P (Xarelto[®] RCM, 2016).

A administração concomitante com antiagregantes plaquetários como o AAS e clopidogrel não revelou interações significativas, no entanto, recomenda-se precaução em pacientes tratados simultaneamente com estes fármacos e com rivaroxabano (Silva, 2012; Xarelto[®] RCM, 2016).

Reações adversas

Os efeitos adversos mais comuns são a hemorragia (4-7% dos pacientes em eventos *minor* e menos de 1% em eventos *major*) e distúrbios GI como náuseas, vômitos e diarreia (Firriolo & Hupp, 2012; Xarelto[®] RCM, 2016).

Reversão do efeito

Em caso de sobredosagem ou necessidade de reversão do efeito devido a hemorragia grave, deverá ser administrado, CCP, CCP ativado ou fator VIIa recombinante. Contudo, a experiência clínica atual com estes compostos é muito limitada (Xarelto[®] RCM, 2016). A abordagem mais utilizada em caso de hemorragia é a de interromper a terapêutica e realizar tratamento adequado como compressão mecânica, intervenção cirúrgica, transfusão de derivados ou componentes do sangue, entre outros (Silva, 2012).

No entanto, tal como para as HBPM e o fondaparinux, o andexanet alfa é um potencial antídoto em desenvolvimento. Em vários ensaios clínicos de fase II duplamente cegos, foi concluído que com andexanet alfa administrado por bólus IV numa dose de 420 mg em pacientes a receber terapêutica com rivaroxabano durante 6 dias, houve uma neutralização de 53% da atividade anti-Xa do rivaroxabano em comparação com o placebo (Greinacher *et al.*, 2015).

3.3.3.2 Apixabano

O apixabano (Eliquis[®]) é uma molécula de baixo peso molecular (460 Da) e um inibidor reversível e competitivo do fator Xa (Silva, 2012; Migarro-de-León & Chaveli-López, 2013; Salem *et al.*, 2014).

Eliquis[®] é comercializado na forma de comprimidos revestido por película com 2,5 e 5 mg de apixabano e indicado na prevenção do TEV em pacientes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho, prevenção de AVC ou embolismo sistémico em pacientes adultos com FA não-valvular com um ou mais fatores de risco, tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos (Sivolella *et al.*, 2015; Eliquis[®], *Resumo das características do medicamento*, 2016).

Não é necessário efetuar ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (CLCr ≥ 50 - < 80 mL/ min) ou moderado (CLCr ≥ 30 - < 50 mL/ min) (Eliquis[®] RCM, 2016).

Mecanismo de ação

Tal como o rivaroxabano, inibe o fator Xa livre e ligado ao complexo protrombinase ou ao coágulo e não exerce efeitos diretos sobre a agregação plaquetária (Eriksson *et al.*, 2009; Silva, 2012).

Farmacocinética

Após administração oral, atinge a concentração máxima em 3-4 horas. Possui uma biodisponibilidade de cerca de 50% e uma ligação às proteínas plasmáticas de 87%, com uma taxa de distribuição relativamente baixa (21 litros). Com um $t_{1/2}$ de 8 a 11 horas se forem administradas duas tomas diárias e de 12 a 15 horas, caso seja só uma. A metabolização é realizada principalmente pelo CYP 3A4, CYP 3A5 e por mecanismos independentes do CYP, sendo que cerca de 27% do fármaco é excretado inalterado pelos rins e o restante é excretado por via biliar na forma inalterada ou em metabolitos inativos (Silva, 2012; Mingarro-de-León & Chaveli-López, 2013).

Contraindicações e interações medicamentosas

Embora estudo em animais indiquem não existirem efeitos nefastos sobre a gravidez e amamentação, por falta de ensaios clínicos em humanos o apixabano encontra-se contraindicado nestas situações. Encontra-se também contraindicado em pacientes com CLCr < 15 mL/min e pacientes com compromisso hepático associado a coagulopatia e risco grave de hemorragia. Não é indicada a administração concomitante com fármacos inibidores e indutores potentes da CYP3A4 e da gp-P e ainda com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes (Eliquis[®] RCM, 2016).

Reações adversas

A reação adversa mais comum, tal como acontece com todos os anticoagulantes é a hemorragia. As náuseas e os vômitos também podem surgir com alguma frequência (Eliquis[®] RCM, 2016).

Reversão do efeito

Em caso de sobredosagem ou necessidade de reversão do efeito devido a hemorragia grave poderá ser administrado carvão ativado, CCP, CCP ativado ou fator VIIa recombinante (Eliquis[®] RCM, 2016). Tal como foi referido anteriormente para as HBPM, fondaparinux e rivaroxabano o andexanet alfa é um antídoto que poderá ser utilizado (Greinacher *et al.*, 2015).

3.3.3.3 Edoxabano

O edoxabano (Lixiana[®]) é o mais recente inibidor específico e direto do fator Xa a ser lançado no mercado. É comercializado em Portugal na dosagem de 15 mg de edoxabano e está indicado para a prevenção de AVC e embolismo sistémico em pacientes adultos com FA não-valvular com um ou mais fatores de risco, para o tratamento da TVP e da EP e prevenção da TVP da EP recorrentes em adultos (Lixiana[®] RCM, 2016).

A posologia normal é de 60 mg 1x dia para a prevenção do AVC e embolismo sistémico e deve ser continua a longo prazo, e para o tratamento da TVP e EP e prevenção da TVP e da EP recorrentes, a dose recomendada é de 60 mg de edoxabano uma vez por dia após a utilização inicial de um anticoagulante parentérico durante pelo menos 5 dias (após uma avaliação cuidadosa do benefício inerente ao tratamento em relação ao risco de hemorragia). Em pacientes com compromisso renal moderado a grave, administração concomitante com inibidores da gp-P e peso corporal ≤ 60 kg, a dose deverá ser reduzida para metade (Lixiana[®] RCM, 2016).

Tal como o rivaroxabano e o apixabano, inibe o fator Xa livre e ligado ao complexo protrombinase ou ao coágulo e por conseguinte atenua a formação de fibrina. Em relação à farmacocinética, atinge uma concentração máxima 60 a 90 minutos após administração oral, possui uma biodisponibilidade de 45-60% e um $t_{1/2}$ de 9 a 11 horas. 70% do fármaco é excretado na sua forma inalterada, sendo que cerca de 40% é realizado por via renal e 30% por via fecal (Silva, 2012; Salem *et al.*, 2014). O edoxabano é tal como os outros NACO um substrato da gp-P, mas possui um metabolismo hepático pouco significativo (Poulsen *et al.*, 2012; Salem *et al.*, 2014).

Tabela 4 – Anticoagulantes orais disponíveis em Portugal.

	Varfarina	Dabigatran	Rivaroxabano	Apixabano
Mecanismo de ação	Antagonista da vitamina K	Inibidor direto da trombina	Inibidor direto do fator Xa	
Indicação	Tratamento e prevenção do TEV Prevenção do TEV em pacientes com FA ou submetidos a cirurgia vascular	Prevenção do TEV em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica Prevenção de AVC ou embolismo sistémico em pacientes com FA não-valvular com um ou mais fatores de risco Tratamento da TVP e EP Prevenção da TVP e EP recorrentes em adultos <i>Só rivaroxabano:</i> Prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em pacientes após uma SC com biomarcadores cardíacos elevados		
t ½	36-42h	12-14 h	5-13h	8-15h
Bio disponibilidade	~100%	6,5%	80-100%	50%
Lig. prot. plasm.	99,5%	34-35%	92-95%	87%
Eliminação	Renal e fecal	Renal (80%)	Renal e Fecal	Renal (27%) e fecal
Antídoto	Vitamina K (oral ou IV) Plasma fresco Fator VIIa recombinante CCP	Idarucizumab	Carvão ativado CCP CCP ativado Fator VIIa recombinante Andexanet alfa?	CCP CCP ativado Fator VIIa recombinante te Andexanet alfa?

IV. Gestão do paciente medicado com anticoagulantes orais na consulta de medicina dentária

Como referido anteriormente, apesar da extensa bibliografia publicada acerca deste tema, a gestão do paciente anticoagulado a necessitar de tratamentos médico-dentários continua ainda a ser um assunto controverso (Todd, 2005; Aframian *et al.*, 2007; António *et al.*, 2008; Nematullah *et al.*, 2009; Kosyfaki, *et al.*, 2011; Isola *et al.*, 2015; Wahl *et al.*, 2015). Claramente, a falta de uniformidade entre as *guidelines* publicadas leva a que existam vários protocolos de atuação com abordagens muito díspares entre elas (Ferrieri *et al.*, 2007; António *et al.*, 2008; Kosyfaki, *et al.*, 2011; Isola *et al.*, 2015).

Em relação aos NACO, a pouca informação disponível, devido à recente introdução destes fármacos no mercado, leva à existência de poucos estudos que indiquem de forma clara qual o melhor protocolo a seguir (Fakri *et al.*, 2013; Mingarro-de-León *et al.*, 2014; Costantinides *et al.*, 2016).

É fácil de concluir que um paciente a realizar terapêutica anticoagulante possui uma maior tendência a sofrer hemorragias que um paciente não anticoagulado (Kosyfaki *et al.*, 2011; Kämmerer *et al.*, 2015) e que a maior parte dos procedimentos dentários possui algum potencial para hemorragias, mais ou menos relevantes, dependente do tipo de intervenção. Mesmo uma pequena hemorragia pode causar *stress* e ansiedade tanto ao clínico como ao paciente (Nematullah *et al.*, 2009; Douketis *et al.*, 2012; Isola *et al.*, 2015; Wahl *et al.*, 2015). No entanto, várias investigações indicam que a cessação da terapêutica anticoagulante de forma a reduzir os episódios hemorrágicos aumenta a ocorrência de eventos tromboembólicos (Perry *et al.*, 2007; António *et al.*, 2008; Kämmerer *et al.*, 2015; Wahl, 2016). Episódios hemorrágicos a necessitar mais do que medidas hemostáticas locais são extremamente raros, o que não acontece quando se interrompe a terapia anticoagulante, uma vez que estão relatados na literatura casos de sérias complicações embólicas clinicamente relevantes, algumas das quais fatais (Scully & Wolff, 2002; Perry *et al.*, 2007; António *et al.*, 2008; Isola *et al.*, 2015; Kämmerer *et al.*, 2015; Wahl *et al.*, 2015). Wahl *et al.* (2015) reviu 64 estudos onde cerca de 2673 pacientes tiveram a sua terapêutica anticoagulante reduzida ou interrompida antes da realização de cirurgia oral. Apenas 4 pacientes necessitaram de mais do que apenas medidas hemostáticas locais de forma a parar a hemorragia, enquanto que 22 pacientes sofreram eventos tromboembólicos, 6 dos quais fatais. Contudo, ainda existem muitos

médicos dentistas que optam pela interrupção indiscriminada da terapêutica anticoagulante (Doonquah & Mitchel, 2012; Wahl, 2016).

Assim, faz parte da competência do médico dentista, efetuar uma avaliação individualizada do paciente antes da realização de qualquer intervenção, de forma a pesar o risco hemorrágico de continuar a terapêutica versus o risco tromboembólico de interromper a mesma através da execução de uma história clínica detalhada, determinação da necessidade de tratamento e do tipo de procedimento a realizar (Aframian *et al.*, 2007; Isola *et al.*, 2015).

4.1 Avaliação pré-operatória

4.1.1 História clínica e exame objetivo

A realização de uma história clínica completa é o primeiro passo antes de qualquer procedimento médico (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2015). O médico dentista deve primeiramente recolher dados pessoais relevantes e questionar o paciente em relação à indicação para a terapêutica anticoagulante o tipo de anticoagulante prescrito, a sua posologia e duração da terapêutica, a existência ou não de outras patologias inerentes, prévias experiências hemorrágicas (por trauma, por cirurgia, etc.), existência de alergias, hábitos (tabagismo, alcoolismo) e a utilização concomitante de outros fármacos (como antibióticos, antifúngicos, AINEs e inibidores da agregação plaquetária) (Scully & Wolff, 2002; Aframian *et al.*, 2007; Scully, 2014, Isola *et al.*, 2015).

Um exame objetivo intra e extra-oral cuidadoso permitem averiguar a necessidade de tratamento, o grau de urgência do mesmo, a extensão e acessibilidade do procedimento, de forma a ser feita uma decisão ponderada acerca da melhor técnica a utilizar (Scully, 2014, Costantinides *et al.*, 2016).

O paciente deve também ser informado das várias opções de tratamento, detalhes acerca do procedimento e possíveis complicações peri e pós-operatórias, de forma a ter expectativas realistas em relação ao prognóstico da intervenção (Renton *et al.*, 2013). No final da anamnese, o médico dentista deve estar ciente dos seguintes pontos: deve saber o motivo da consulta, ter uma história clínica completa e o consentimento informado do paciente no que concerne ao plano de tratamento proposto (Scully, 2014). Caso existam dúvidas em relação à terapêutica e qual a estratégia a seguir deve ser sempre contactado

o médico assistente, pois este é o clínico que está a par de todo o historial médico e determina se a terapêutica deve ou não ser interrompida. O médico dentista deve também avaliar se possui competências suficientes para realizar o procedimento com segurança e se não, deverá reencaminhar o paciente para o serviço de estomatologia hospitalar ou para um colega mais experiente (SDCEP, 2015).

4.1.2 Monitorização da terapêutica anticoagulante através de testes laboratoriais

A monitorização da terapêutica anticoagulante permite não só otimização das dosagens do fármaco que se traduz no aumento da sua eficácia e segurança mas permite também que médico dentista esteja a par do grau de anticoagulação do paciente (Tabela 5). Estes testes devem ser solicitados sempre em casos de dúvidas em relação à terapêutica administrada (Fonseca *et al.*, 2014).

Os AVK necessitam de uma monitorização mais regular de forma a atingir as doses terapêuticas adequadas, uma vez que estes fármacos possuem uma grande variabilidade individual ao longo do tratamento, várias interações farmacológicas e alimentares e uma estreita janela terapêutica e que caso não sejam controlados podem levar a estados de hiper ou hipocoagulação, que não são de todo desejáveis (Kosyfaki *et al.*, 2011). Como referido anteriormente, o teste laboratorial mais utilizado para a monitorização destes fármacos é o INR. É aconselhado a sua determinação 24 horas antes do procedimento mas para pacientes com níveis de INR mais estáveis é aceitável a determinação do valor 72 horas antes, o que permite que haja tempo suficiente caso seja necessário alterar a dosagem de forma a assegurar um valor de INR seguro (Perry *et al.*, 2007; Pototski & Amenábar, 2007; António *et al.*, 2008; Diermen *et al.*, 2013; SDCEP, 2015). Encontram-se também disponíveis dispositivos portáteis para medição do INR através de uma pequena gota sangue colocada numa tira-teste. Estes aparelhos parecem ser úteis quando o paciente apresenta grandes flutuações no INR (Aframian *et al.*, 2007; Madrid & Sanz, 2009).

Os NACO, ao terem características farmacocinéticas previsíveis, possuem a vantagem de poderem ser utilizados sem a necessidade de monitorização laboratorial de rotina (Spyropoulos & Douketis, 2012; Fonseca *et al.*, 2014; Elad *et al.*, 2016; Mar *et al.*, 2016). No entanto, em algumas situações, como hemorragias graves, pacientes com necessidade de cirurgias urgentes e sobredosagem, a realização destes testes torna-se

importante para a avaliação da hemostase do paciente (Fonseca *et al.*, 2014; Mingarro-de-León *et al.*, 2014). Embora existam alguns testes disponíveis para a monitorização destes fármacos é preciso ter algum cuidado na interpretação dos valores devido à variabilidade entre os diferentes testes e à falta de correlação com alguns aspetos clínicos importantes como a hemorragia e a trombose (Elad *et al.*, 2016).

No caso do dabigatrano, os testes mais utilizados para a sua monitorização são o TCE, TT, TTPa e TTd, pois é evidente a existência de uma correlação entre as concentrações plasmáticas do fármaco e o nível de anticoagulação avaliado por estes testes (Davis *et al.*, 2013; Fonseca *et al.*, 2014) No TTPa, embora exista um aumento não linear dos valores em relação ao aumento da concentração de dabigatrano existem algumas incertezas na posterior interpretação dos resultados. O que se verifica é que TTPa acima de 80 segundos em vale, ou seja, numa amostra de sangue, colhida antes da toma da seguinte dose de fármaco, indica um maior risco de hemorragia. O TT, o TCE e o Hemoclot[®] (TTd com valores padronizados para dabigatrano) são testes mais sensíveis para a deteção do fármaco (Fonseca *et al.*, 2014; Mar *et al.*, 2015) embora o TT não esteja bem standardizado e o TCE não seja muito utilizado (Davis *et al.*, 2013). Estes devem ser realizados 6 a 12 horas antes da realização do procedimento. Em relação ao rivaroxabano tanto o TTPa, o TT e o TCE de rotina não são adequados para a avaliação dos níveis em circulação. Neste caso, o TP realizado com um reagente mais sensível e o teste cromogénico anti-fator Xa calibrado para este fármaco mostram-se ser mais apropriados (Fonseca *et al.*, 2014). Para a avaliação do apixabano ainda não existem testes validados, no entanto, o teste cromogénico anti-fator Xa poderá ser utilizado (Mar *et al.*, 2015). O INR não se encontra recomendado pois não é suficientemente sensível para a deteção de dabigatrano, rivaroxabano e apixabano (Fonseca *et al.*, 2014; Elad *et al.*, 2016).

Tabela 5 – Monitorização dos anticoagulantes orais mais utilizados (Adaptado de Fonseca *et al.*, 2014; Elad *et al.*, 2016; Burnett *et al.*, 2016).

(+) Indicado | (-) Não indicado | (+*) Indicado mas utilizando reagentes sensíveis e calibrados para os fármacos em questão

	INR	TT	TP	TTPa	TTd	TCE	Anti-Xa
AVK	+	-	+	-	-	-	-
Dabigatrano	-	+	-	+*	+	+	-
Rivaroxabano	-	-	+*	-	-	-	+*
Apixabano	-	-	-	-	-	-	+*

4.1.3 Avaliação do risco tromboembólico e hemorrágico

O objetivo que se pretende alcançar durante um procedimento médico-cirúrgico em pacientes anticoagulados é o de prevenir complicações hemorrágicas graves sem no entanto aumentar o risco de ocorrência de potenciais fenómenos tromboembólicos fatais (António *et al.*, 2008; Mar *et al.*, 2015).

Ter atenção a estes dois pontos permite determinar qual a melhor estratégia a adotar, ou seja, se a terapêutica anticoagulante oral deve ser interrompida ou não e em caso afirmativo, se é necessário realizar *bridging* com HNF ou HBPM (Madrid & Sanz, 2009; Douketis *et al.*, 2012).

No entanto, até ao momento, não existem esquemas totalmente validados de estratificação do risco hemorrágico e tromboembólico em pacientes a realizar terapêutica anticoagulante, mas apenas algumas propostas baseadas em evidências indiretas e experiências clínicas que fornecem apenas uma orientação (Douketis *et al.*, 2012).

As *guidelines* de 2012 da ACCP propõem uma estratificação do risco tromboembólico em baixo, moderado e alto, de acordo com a percentagem anual de ocorrência de tromboembolismo da patologia inerente (Douketis *et al.*, 2012; Spyropoulos & Douketis, 2012).

No grupo de alto risco estão incluídos os pacientes portadores de próteses valvulares mitrais mecânicas, próteses em posição aórtica que tenham experienciado um AVC ou AIT há menos de 6 meses, pacientes com FA com CHADS₂ *score* de 5 ou 6, com AVC ou AIT recente (menos de 3 meses) associado e doença valvular reumática e ainda pacientes que tenham sofrido um TEV recente (menos de 3 meses) e com trombofilia grave (Ferreira & Gil., 2009; Douketis *et al.*, 2012).

Ao grupo de risco moderado pertencem os pacientes portadores de próteses valvulares aórticas *bileaflet* e com mais um fator de risco (FA, prévio AVC ou AIT, HTA, diabetes, falência cardíaca congestiva e mais de 75 anos), FA com CHADS₂ *score* de 3 ou 4 e TEV nos últimos 3 a 12 meses, trombofilia não-grave, TEV recorrente ou com neoplasias ativas (António *et al.*, 2008; Ferreira & Gil., 2009; Douketis *et al.*, 2012).

No grupo de baixo risco encontram-se os pacientes com próteses valvulares aórticas *bileaflet* sem FA nem outros fatores de risco, FA com CHADS₂ *score* de 0 ou 2 sem prévio AVC ou AIT e TEV há mais de um ano sem outros fatores de risco (António

et al., 2008; Ferreira & Gil., 2009; Douketis et al., 2012). Os pacientes de alto risco possuem um risco anual de sofrerem um evento tromboembólico superior a 10%, enquanto que pacientes de risco moderado e risco baixo apresentam um risco anual de 5 a 10% e menos de 5% respectivamente (António et al., 2008; Douketis et al., 2012).

Pela análise da tabela 6, é possível verificar que existem outros fatores a ter em conta na avaliação do risco tromboembólico. Pacientes que apresentem algum destes fatores possuem risco acrescido de sofrerem algum evento tromboembólico.

Tabela 6 – Fatores de risco para o desenvolvimento de trombose venosa e arterial (Adaptado de Tanaka et al., 2009; Kasper et al., 2015).

Trombose venosa	Trombose arterial
Fatores adquiridos	
Idade avançada (> 60 anos)	
Cirurgia (abdominal, neurológica, pélvica, artroplastia da anca ou joelho) ou trauma <i>major</i>	Fibrilhação auricular
Imobilidade	Hipercolesterolemia
Neoplasias malignas	Hipertensão arterial
Trombocitopenia induzida por heparina	
Síndrome antifosfolípideo	Tabaco
Obesidade	Diabetes <i>mellitus</i>
Gravidez	Portadores de próteses valvulares
Contracetivos	Medicação (ex: inibidores da COX-2)
Fatores hereditários	
Deficiência do fator V de Leiden	Polimorfismo da cadeia β do fibrinogénio
Deficiência de antitrombina, proteína C e proteína S	Polimorfismo do inibidor do ativador do plasminogénio

O risco individual de complicações hemorrágicas encontra-se igualmente dependente de vários fatores. A existência de história prévia de hemorragia severa, especialmente após procedimentos invasivos ou trauma, a idade, o tipo de terapêutica anticoagulante (ou combinação com antiplaquetários), a utilização concomitante de fármacos que potenciem o risco de hemorragia e condições médicas associadas a maiores complicações hemorrágicas, como insuficiência hepática e renal, deficiência de vitamina K, desordens da medula óssea, quimioterapia (toma de citotóxicos), doenças malignas

hematológicas e insuficiência cardíaca avançada são fatores que devem ser tidos em conta (Aframian *et al.*, 2007; ADA, 2015; Fakri *et al.*, 2013; SDCEP, 2015, Costantinides *et al.*, 2016).

No entanto, o que se verifica muitas vezes é que a maior parte das complicações hemorrágicas são devidas a outros fatores indiretamente ligados à terapêutica anticoagulante e à patologia inerente, como a uma má técnica cirúrgica com grande trauma dos tecidos, má adesão do paciente às recomendações e má utilização de analgesia pós-operatória (Scully & Wolff, 2002; António *et al.*, 2008).

É importante referir a necessidade de categorizar os vários tipos de procedimentos médicos dentários de acordo com o risco hemorrágico que acarretam uma vez que estes variam desde a simples destarização até à cirurgia maxilo-facial e diferem no seu grau de invasão e complexidade (Hong & Islam, 2013; SCDEP, 2015).

Spyropoulos & Douketis (2012) propõem uma classificação do risco hemorrágico em baixo e alto. No risco baixo de hemorragia estão envolvidas as extrações simples e procedimentos com duração inferior a 45 minutos, enquanto no risco alto de hemorragia estão englobadas as extrações múltiplas e cirurgia com duração superior a 45 minutos.

Outros autores classificam a cirurgia oral *minor* em baixo risco (1 a 5 extrações simples), moderado (6 a 10 extrações simples, extração de um dente incluso, alveolectomia num quadrante) e alto risco (mais de 10 extrações, extração de mais de um dente incluso, alveolectomia em mais de um quadrante e remoção de tórus). Cirurgias mais extensas como reparação de fraturas, osteotomias faciais e enxertos ósseos são consideradas cirurgia oral *major* (Kämmerer *et al.*, 2015). Na tabela 7 é propõe-se uma estratificação do risco hemorrágico de vários procedimentos em muito baixo, baixo, moderado e alto de acordo com a área da medicina dentária a que pertencem.

Tabela 7 – Risco hemorrágico dos vários procedimentos dentários (Adaptado de Hong & Islam, 2013; SCDEP, 2015).

	Muito baixo risco	Baixo risco	Risco moderado	Alto risco
Procedimentos gerais	Examinação Radiografias	Anestesia infiltrativa e intraligamentar	Anestesia de bloqueio do nervo alveolar inferior ou outros bloqueios regionais	
Periodontologia	Sondagens periodontais	Destartarização supragengival	Alisamento radicular (localizado)	Alisamento radicular de todos os quadrantes Cirurgia periodontal Gengivectomia Extrações múltiplas > 5 dentes
Cirurgia oral		Extração dentária simples de uma peça dentária Biopsia de tecido mole ≤ 1cm	Extrações dentárias simples de <5 peças dentárias Colocação de um implante Biopsia de tecido mole 1-2,5 cm	Cirurgia: pré-protética (ex.: remoção de tórus), de implantes Alongamento coronário Extração de dentes inclusos Enxertos ósseos Cirurgia maxilo-facial (reparação de fraturas ósseas) Biopsias ≥ 2,5 cm
Tratamentos restauradores e ortodônticos	Impressões e outros procedimentos protéticos Ajuste de aparelhos ortodônticos (ajuste do arco) Restaurações diretas e indiretas c/ margens supragengivais	Colocação de dique de borracha Remoção e colocação de banda ortodôntica Tratamento endodôntico convencional Restaurações diretas e indiretas c/ margens infragengivais		Cirurgia endodôntica que envolva manipulação óssea

4.1.4 Marcação da consulta

De acordo com vários autores, procedimentos que possam acarretar mais dificuldades operatórias devem ser preferencialmente marcados para o início da manhã, de forma a gerir possíveis complicações que possam surgir durante o dia, como uma hemorragia espontânea e permitir que se estabeleça um equilíbrio na hemostase antes de anoitecer. Se possível, o procedimento deve ser realizado no início da semana, o que permite o controlo de eventuais episódios hemorrágicos que poderão ocorrer nas 24 a 48 horas a seguir e assim evitar complicações durante o fim-de-semana, onde poderá existir menos apoio médico (Scully & Wolff, 2002; Pototsky & Amenábar, 2007; António *et al.*, 2008; Fakri *et al.*, 2013; Diermen *et al.*, 2013; Mingarro-de-León *et al.*, 2014; Lopez-Galindo & Bágan, 2015; SDCEP, 2015). Caso esteja previsto um procedimento com maior risco hemorrágico é preferível agendar mais do que uma consulta de forma a permitir um melhor controlo da hemorragia (Aframian *et al.*, 2007; Pototski & Amenábar, 2007; António *et al.*, 2008; Diermen *et al.*, 2013, SDCEP, 2015).

4.2 Estratégias peri e pós operatórias utilizadas no paciente anticoagulado: *normas terapêuticas*

4.2.1 Pacientes a realizar terapêutica com AVK

A gestão de pacientes a tomar AVK e que necessitem de realizar tratamentos médico-dentários encontra-se bastante documentada na literatura publicada (Firriolo & Hupp, 2012; Davis *et al.*, 2013; Fakri *et al.*, 2013; Sivolella *et al.*, 2015). No entanto, e como referido anteriormente, existe alguma dificuldade em identificar qual o melhor protocolo a seguir, uma vez que várias estratégias de atuação se encontram preconizadas: a interrupção da terapêutica 2 a 3 dias antes do procedimento realizando ou não *bridging* com HNF ou HBPM, diminuição da dosagem do fármaco ou a continuação da terapêutica (utilizando medidas hemostáticas locais adequadas), (Todd, 2005; António *et al.*, 2008; Madrid & Sanz, 2009; Nematullah *et al.*, 2009; Kosyfaki *et al.*, 2011; Douketis *et al.*, 2012; Kämmerer *et al.*, 2015).

A primeira abordagem, a interrupção da terapêutica 2 a 3 dias antes do procedimento, para que o INR atinja valores subterapêuticos, diminuindo assim o risco de hemorragia peri e pós-operatória tem sido uma estratégia muito utilizada entre a

comunidade médica. A introdução do anticoagulante é feita no mesmo dia do procedimento. No entanto, e como se verifica, esta diminuição do INR não é de todo previsível e expõe o paciente a um maior risco tromboembólico. Ao reiniciar a terapêutica, espera-se que só ao fim de 3 dias o INR se encontre com valores próximos de 2, ou seja, o paciente vai se encontrar durante pelo menos 4 dias com INR subterapêutico (Pototski & Amenábar, 2007; António *et al.*, 2008, Madrid & Sanz, 2009).

Estados de hipercoagulabilidade poderão também ocorrer, uma vez que as proteínas C e S sofrem uma inibição mais precoce que a dos outros fatores (António *et al.*, 2008; Madrid & Sanz, 2009) Além disso, a existência de vários estudos onde se correlacionou o risco hemorrágico de interromper ou não a terapêutica com AVK concluíram que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as duas abordagens. (Fakri *et al.*, 2013).

Outra abordagem utilizada é a de descontinuar a terapêutica realizando *bridging* com HNF ou HBPM. *Bridging* ou ponte anticoagulante corresponde à administração de um anticoagulante de curta duração como a HBPM por via SC ou HNF por via IV por um período máximo de 10 a 12 dias durante a interrupção da terapêutica com AVK e quando o INR não se encontra no intervalo terapêutico (Douketis *et al.*, 2012; Lip & Douketis, 2016). O objetivo desta terapêutica é a de minimizar o período de tempo em que o paciente não está anticoagulado, de forma a reduzir o risco de tromboembolismo peri-operatório (Kosyfaki *et al.*, 2011). *Bridging* com HNF requer a hospitalização do paciente, o que não acontece com as HBPM que podem ser administradas por via SC fora do contexto hospitalar (Aframian *et al.*, 2007). A interrupção dos AVK deve ser feita 3 a 5 dias antes do procedimento com início do *bridging* 1 a 2 dias depois (Kosyfaki *et al.*, 2011). A descontinuação antes do procedimento deve ser feita entre 4 a 6 horas para a HNF e 24 horas para a HBPM (Daniels, 2015).

O reinício da terapêutica anticoagulante oral é feita entre 12 a 24 horas após o procedimento, se a hemostase estiver normal (Douketis *et al.*, 2012).

Normalmente, o *bridging* encontra-se indicado para os pacientes com um moderado a alto risco tromboembólico sujeitos a procedimentos invasivos onde haja necessidade de interromper a terapêutica anticoagulante oral (Mar *et al.*, 2015; Lip & Douketis, 2016). No entanto, esta abordagem deve ser bem ponderada, uma vez que necessita de uma monitorização mais controlada e expõe o paciente a um risco de

ocorrência de trombocitopenia induzida pela HNF e HBPM (António *et al.*, 2008; Madrid & Sanz, 2009).

A diminuição da terapêutica consiste na continuação com AVK mas reduzindo a sua dosagem 4 a 5 dias antes da intervenção. Esta abordagem requer uma monitorização e ajuste na dosagem mais controlados de forma a obter um INR aceitável o que poderá não ser facilmente previsível (António *et al.*, 2008).

A continuação da terapêutica tem sido a estratégia mais suportada pela evidência científica (Ferrieri *et al.*, 2007; Perry *et al.*, 2007; António *et al.*, 2008; Madrid & Sanz, 2009; Nematullah *et al.*, 2009; Kosyfaki *et al.*, 2011; Firriolo & Hupp, 2012; Kämmerer *et al.*, 2015; Wahl *et al.*, 2015; Wahl, 2016). Não se encontram descritos na bibliografia casos fatais por complicações hemorrágicas. Contrariamente, situações onde a terapêutica foi descontinuada levaram à ocorrência de fenómenos tromboembólicos graves, muitos deles fatais ou debilitantes (Madrid & Sanz, 2009; Kämmerer *et al.*, 2015). Além disso, complicações tromboembólicas graves possuem 3 vezes mais probabilidade de ocorrer que complicações hemorrágicas difíceis de controlar apenas com medidas hemostáticas locais (Kämmerer *et al.*, 2015). Com base nestas considerações e através da análise da literatura científica disponível, pretendeu-se estabelecer um protocolo de atuação nesta população de pacientes como é possível verificar na tabela 8 a seguir apresentada.

Tabela 8 – Proposta de normas terapêuticas para pacientes anticoagulados com AVK.

Procedimentos que não necessitam de determinação do INR <i>a priori</i>	Procedimentos de muito baixo risco hemorrágico Destartarização, confecção de coroas, pontes e próteses dentárias e restaurações, etc.	Não existe necessidade de modificação da terapêutica (Perry <i>et al.</i> , 2007; Diermen <i>et al.</i> , 2013; Isola <i>et al.</i> , 2015, SCDEP, 2015).
Procedimentos que necessitam de determinação do INR <i>a priori</i> (de preferência 24 a 72h antes do procedimento)	Se INR entre 2-4 (valores terapêuticos)	Não existe necessidade de modificação da terapêutica (António <i>et al.</i> , 2008; Diermen <i>et al.</i> , 2013). Utilizar concomitantemente medidas hemostáticas locais adequadas (António <i>et al.</i> , 2008; Diermen <i>et al.</i> , 2013; SCDEP, 2015).
	Se INR > 4	Não realizar o procedimento e consultar primeiramente o médico assistente para que realize os ajustes necessários na terapêutica (Aframian <i>et al.</i> , 2007; Pototski & Amenábar, 2007; Firriolo & Hupp, 2012; Diermen <i>et al.</i> , 2013; SDCEP, 2015).

Tabela 8 – Proposta de normas terapêuticas para pacientes anticoagulados com AVK (continuação).

<p>Grupo de pacientes sem recomendação para realização de procedimentos cirúrgicos em consultório</p>	<p>Pacientes a realizar terapêutica anticoagulante durante um curto período de tempo (\leq a 6 meses) em que o procedimento não possui carácter urgente, é preferível adiar a intervenção até ao término da anticoagulação (António <i>et al.</i>, 2008; SDCEP, 2015).</p> <p>Pacientes em que a anticoagulação foi iniciada há menos de 90 dias e quando os valores de INR não se encontram estáveis. É preferível aguardar que INR estabilize para valores terapêuticos ótimos e só depois proceder à intervenção (António <i>et al.</i>, 2008).</p> <p>Pacientes anticoagulados mas com outras comorbilidades severas que possam aumentar o risco hemorrágico. Consultar primeiramente o médico assistente (Perry <i>et al.</i>, 2007; António <i>et al.</i>, 2008).</p>
--	--

4.2.2 Pacientes a realizar terapêutica com NACO

Na literatura atual existe pouca evidência científica no que concerne a normas específicas para a gestão de pacientes a realizar terapêutica anticoagulante com dabigatrano, rivaroxabano e apixabano e que necessitem de realizar tratamentos médico-dentários devido à recente introdução destes fármacos no mercado (Firriolo & Hupp, 2012; Hong & Islam, 2015; Mingarro-de-León *et al.*, 2014; ADA, 2015; Isola *et al.*, 2015; Costantinides *et al.*, 2016). A maior parte das publicações que propõe recomendações para a gestão destes pacientes baseiam-se nas propriedades farmacológicas destes fármacos e não em dados clínicos, não existindo portanto *guidelines* validadas que indiquem qual o melhor protocolo a seguir (Firriolo & Hupp, 2012; Sivoletta *et al.*, 2015). Grande parte das recomendações provêm de extrapolações de outros contextos clínicos, opiniões de especialistas e relatórios de casos clínicos (Hong & Islam, 2013; SDCEP, 2015; Elad *et al.*, 2016) e dados provenientes de ensaios clínicos controlados aleatorizados acerca do risco tromboembólico associado à descontinuação destes fármacos são escassos (Davis *et al.*, 2013; Elad *et al.*, 2016).

Elad *et al.* (2016), após a sua revisão sistemática propõem três protocolos para a gestão da terapêutica com NACO: 1) Continuar administração regular; 2) Adiar o momento da dose diária (ignorar uma dose ou marcar o procedimento dentário o mais tarde possível após a última dose de NACO); 3) Interromper temporariamente a

terapêutica. As duas últimas opção irão diminuir os níveis de NACO em circulação mas não irão eliminar completamente o seu efeito anticoagulante.

No entanto, e de acordo com a informação disponível, para a maioria dos procedimentos dentários não existe necessidade de descontinuação da terapêutica. Caso haja necessidade de interrupção da mesma, o tempo de suspensão de forma a assegurar um efeito anticoagulante mínimo ou residual deve ser determinado tendo em conta o $t_{1/2}$ de eliminação do fármaco, a função renal do paciente e a complexidade da intervenção a efetuar (tabela 10) (Spyropoulos & Douketis, 2012; Fakri *et al.*, 2013; Constantinides *et al.*, 2016).

Embora haja pouca evidência em relação a esta prática, a terapia de *bridging* com HNF ou HBPM não se encontra indicada, uma vez que os NACO possuem um $t_{1/2}$ plasmático curto e uma eliminação renal rápida (Fonseca *et al.*, 2014; Mar *et al.*, 2015; Constantinides *et al.*, 2016).

É de salientar que a cessação de qualquer um destes fármacos tem de ser uma decisão ponderada e tomada juntamente com o médico assistente (Firriolo & Hupp, 2012; Breik, 2014; SCDEP, 2015; Constantinides *et al.*, 2016; Elad *et al.*, 2016). Tal como para os AVK, através da análise da bibliografia disponível pretendeu-se também estabelecer um protocolo de atuação neste grupo de pacientes como é possível observar na tabela 9 a seguir apresentada.

Tabela 9 – Proposta de normas terapêuticas para pacientes anticoagulados com NACO.

<p>Procedimentos dentários não invasivos Procedimentos cirúrgicos <i>minor</i> com baixo a moderado risco hemorrágico</p>	<p>Não existe necessidade de modificação da terapêutica</p>	<p>Realizar o procedimento o mais tarde possível após a toma da última dose utilizando medidas hemostáticas locais adequadas (Firriolo & Hupp, 2012; Davis <i>et al.</i>, 2013; Hong & Islam, 2013; Isola <i>et al.</i>, 2015; Costantinides <i>et al.</i>, 2016)</p>
<p>Procedimentos cirúrgicos <i>major</i> e/ou com alto risco hemorrágico e pacientes com função renal comprometida</p>	<p>Poderá ser necessário descontinuar a terapêutica. Os tempos de descontinuação são determinados de acordo com a função renal do paciente e t ½ dos fármacos (Ver tabela 10)</p>	<p>Restabelecer a terapêutica apenas quando existir um coágulo estável, normalmente 24 a 48 horas após o procedimento (Firriolo & Hupp, 2012; Davis <i>et al.</i>, 2013; Hong & Islam, 2013; Isola <i>et al.</i>, 2015; Costantinides <i>et al.</i>, 2016)</p>

Tabela 10 – Esquema de descontinuação da terapêutica com NACO tendo em conta a função renal do paciente (Adaptado de Burnett *et al.*, 2016).

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
<p>Compromisso renal ligeiro (CLCr > 50 - <80 mL/min)</p>	68-85h	36-45h	28-40h
<p>Compromisso renal moderado (CLCr ≥ 30 - <50 mL/ min)</p>	76-95h	36-45h	28-40h
<p>Compromisso renal grave (CLCr ≥ 15 - <30 mL/ min)</p>	Administração contraindicada	40-50h	68-90h

4.2.3 Cuidados peri-operatórios

4.2.3.1 Técnica anestésica

Alguns autores aconselham o uso de um anestésico local com vasoconstritor e que este seja administrado por via infiltrativa ou intraligamentar, sendo que devem ser evitados bloqueios regionais, mas que caso não seja possível, estes devem ser realizados com precaução, avançando a agulha gradualmente com depósito de pequenas quantidades de anestésico e sempre com aspiração (Scully & Wolff, 2002; Pototsky & Amenábar,

2007; Diermen *et al.*, 2013; SDCEP, 2015). Scully e Wolff (2002) recomendam que a cirurgia seja realizada com lidocaína a 2% com 1:80.000 ou 1:100.000 de adrenalina.

Bajkin & Todorovic (2012), num estudo prospetivo com 352 pacientes a realizar terapêutica anticoagulante e sujeitos a um total de 560 injeções de anestesia local (119 anestésias de bloqueio do nervo alveolar inferior (BNAI) e 449 anestésias infiltrativas e intraligamentares) verificaram que em apenas 2 pacientes ocorreram evidentes complicações hemorrágicas apresentadas como hematomas na parte anterior do pavimento da boca depois da utilização de anestésico sem vasoconstritor e várias anestésias infiltrativas na zona da fossa sublingual da mandíbula. Ambos os hematomas resolveram-se espontaneamente e sem complicações no espaço de poucos dias. Apesar dos resultados obtidos, salientam as preocupações existentes em relação aos bloqueios regionais, muito devido ao potencial risco de hemorragia para o espaço pterigomandibular e consequente obstrução da via aérea. No entanto, concluem que a anestesia regional é segura em pacientes com INR dentro do intervalo terapêutico e recomendam que a técnica anestésica deve ser executada com uma agulha fina (27G) que possivelmente apresenta uma menor tendência a causar danos nos tecidos (Bajkin & Todorovic, 2012).

As *guidelines* da BCSH referem que existe um risco “anedótico” (ou seja, não provado pela evidência científica) de hematoma e compromisso das vias aéreas devido a uma anestesia local, mas recomendam que a anestesia de BNAI deve ser realizada cuidadosamente com aspiração se INR <3 (Perry *et al.*, 2007).

4.2.3.2 Técnica operatória

No caso de procedimentos cirúrgicos, estes devem ser o mais atraumático possível, evitando a remoção excessiva de osso e tecido gengival (Scully & Wolff, 2002; Diermen *et al.*, 2013; Isola *et al.*, 2015; Lopez-Galindo & Bagán, 2015; SDCEP, 2015). Caso seja necessário realizar um retalho mucoperiósteo na região dos terceiros molares é preferível que não haja manipulação do tecido lingual, devido ao risco de ocorrência de hemorragia para os planos mais profundos que pode comprometer a via aérea (Scully & Wolff, 2002) e deve ser executada uma boa curetagem de forma a eliminar todo o tecido de granulação evitando assim a ocorrência de infeções secundárias (Ferrieri *et al.*, 2007, Doonquah & Mitchell, 2012). Sempre que possível e quando indicado, deve ser feita odontosseção da peça dentária (Ferrieri *et al.*, 2007). Nos alisamentos radiculares e

tartarectomias, é preferível limitar a intervenção a um quadrante de cada vez, de forma a avaliar se a hemorragia pode ser problemática (Diermen *et al.*, 2013).

Existem autores que referem que é preferível a utilização de suturas reabsorvíveis pois permitem uma menor acumulação de placa bacteriana e que as suturas não reabsorvíveis podem provocar mais trauma após a sua remoção (Kämmerer *et al.*, 2015). Caso estas últimas sejam utilizadas devem ser retiradas ao fim de 4 a 7 dias (Scully & Wolff, 2002; Pototsky & Amenábar 2007; Diermen *et al.*, 2013). Por outro lado num estudo realizado por Al-Mubarak *et al.* (2007) com o objetivo de se aferir a necessidade de sutura em pacientes anticoagulados conclui-se que a realização de suturas deve ser avaliada caso a caso dependendo da extensão da ferida cirúrgica.

4.2.3.3 Medidas hemostáticas locais

Para o controlo de eventos hemorrágicos pós-operatórios é aconselhável a utilização, onde se incluem a malha de celulose oxidada (Surgicel[®]), esponja de gelatina reabsorvível (Spongostan[®]), selante de fibrina, esponja de colagénio sintético (Hemocollagen[®]), bochechos de ácido tranexâmico a 4,8% ou ácido aminocapróico ou eletrocauterização (Perry *et al.*, 2007; Kosyfaki *et al.*, 2010; Firriolo & Hupp, 2012; Davis *et al.*, 2013; Diermen *et al.*, 2013; Fakri *et al.*, 2013). A incidência de episódios hemorrágicos pós-operatórios, que não são possíveis de ser controlados por estas medidas varia entre 0 e 3,5 % (Mingarro-de-León *et al.*, 2014).

Alguns autores recomendam bochechos de ácido tranexâmico durante as primeiras 48 horas, uma vez que inibe a fibrinólise através da ligação ao plasminogénio e parece ter menos efeitos adversos como náuseas, diarreias e hipotensão ortostática (Perry *et al.*, 2007; Mingarro-de-León *et al.*, 2014). No entanto, outros advertem para o risco de dissolução do coágulo como resultado da ação mecânica do bochecho, preferindo a utilização de uma gaze embebida em ácido tranexâmico (Ferrieri *et al.*, 2007; Mingarro-de-León *et al.*, 2014). Segundo Madrid & Sanz (2009), os diferentes tipos de agentes hemostáticos revelam uma eficácia semelhante, sendo esta evidência concluída através de vários estudos clínicos controlados aleatorizados. É importante referir que o ácido tranexâmico não se encontra disponível em Portugal. Apenas o ácido aminocapróico (Epsicapron[®]) se encontra comercializado na forma saqueta com pó para solução oral ou para solução parentérica. Em caso de administração oral a dose inicial deve ser de 4 a 5

g e cerca de 1,25 g a cada hora até 8 horas e caso seja necessário administrar por um período maior não se deve exceder os 30 mg (*Prontuário terapêutico online*, 2016).

4.2.4 Cuidados pós-operatórios

Cabe ao médico dentista no final da intervenção fornecer ao paciente informação escrita acerca das indicações pós-operatórias e as medidas a tomar caso ocorra algum episódio hemorrágico (Israels *et al.*, 2006; Diermen *et al.*, 2013).

A maior parte das recomendações pós-operatórias indicadas para o paciente anticoagulado aplicam-se também aos outros grupos de pacientes sujeitos a intervenções médico-dentárias. No entanto, o paciente anticoagulado deve seguir estas indicações de forma mais disciplinada, com o objetivo de evitar complicações pós-operatórias preocupantes (António *et al.*, 2008; SDCEP, 2015).

Após a realização do procedimento, o paciente deve aplicar pressão na área intervencionada com uma gaze durante 15 a 30 minutos até a hemorragia parar. Deve evitar fazer bochechos, movimentos de sucção, tocar na ferida cirúrgica nas primeiras 24 horas e seguir uma dieta mole e fria durante o mesmo período de tempo. De 12 em 12 horas deve aplicar gelo na face (mas não de forma direta) durante 20 minutos, que funciona também como uma importante medida analgésica (Israels *et al.*, 2006; António *et al.*, 2008; Diermen *et al.*, 2013; Isola *et al.*, 2015; Mingarro-de-León *et al.*, 2014; SDCEP, 2015).

Pototski e Amenábar (2007) e Fakri *et al.* (2015) sugerem que a hemorragia pós-operatória é considerada significativa se continuar 12 horas após o procedimento, se fizer com que o paciente ligue ao seu médico dentista, regresse ao consultório ou se dirija à urgência de algum centro médico, se resultar em grandes hematomas ou equimoses nos tecidos moles e que necessite de transfusão sanguínea. Portanto, em caso de hemorragia persistente o paciente deve realizar compressão com uma gaze embebida em antifibrinolítico durante 20 minutos. Uma vez que a hemorragia não cesse, deve ligar ao seu médico dentista ou recorrer a um serviço de estomatologia/urgência, de forma a ser avaliada a necessidade de administração de antídotos ou outros compostos anteriormente referidos para reversão do efeito anticoagulante (António *et al.*, 2008).

A prescrição de fármacos antibióticos e anti-inflamatórios na profilaxia e no pós-operatório deve ser cuidadosamente ponderada e discutida com o médico assistente (Isola *et al.*, 2015).

Vários autores recomendam que não devem ser prescritos AINEs e inibidores da COX-2 em pacientes a realizar terapêutica com AVK devido ao risco de anticoagulação exagerada pois diminuem a agregação plaquetária e aumentam a atividade anticoagulante podendo levar à ocorrência de hemorragias mais severas (Madrid & Sanz, 2009; Isola *et al.*, 2015). Apesar da utilização de inibidores da COX-2 se mostrar mais segura que os AINEs convencionais, estudos recentes indicam risco similar de hemorragia gástrica alta na utilização concomitante de antagonistas da vitamina K com estes fármacos (Perry *et al.*, 2007; Diermen *et al.*, 2013). A prescrição de analgésicos como o paracetamol também deve ser bem ponderada, pois uma administração prolongada deste fármaco pode causar um aumento do efeito anticoagulante. No entanto, existe alguma segurança ao administrar até 325 mg por semana de paracetamol, podendo ocorrer apenas uma pequena alteração do INR (Scully & Wolff, 2002). No caso de necessidade de administração de antibióticos é necessário ter atenção quais os que poderão interferir com a farmacologia dos AVK como os macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), tetraciclina (especialmente a tetraciclina e a doxiciclina), cefalosporinas, levofloxacina e metronidazol. Pensa-se que o mecanismo de interação entre estes fármacos e os AVK advém da indução da redução da atividade da protrombina pelos antibióticos e pela interferência com a flora bacteriana, importante para a produção de vitamina K que por sua vez possui um papel importante, já referenciado anteriormente na formação dos fatores de coagulação (Aframian *et al.*, 2007; Firriolo & Hupp, 2012). É de referir que uma única dose de antibiótico possui pouca probabilidade de afetar o valor de INR. Em prescrições mais prolongadas, este deve ser avaliado 2 a 3 dias depois de se iniciar a antibioterapia (Aframian *et al.*, 2007; Diermen *et al.*, 2013, Isola *et al.*, 2015). Antifúngicos azólicos como o cetoconazol, fluconazol e itraconazol são reportados como também interferirem com os AVK, aumentando o seu o efeito (Varfine® RCM, 2016).

Em relação aos NACO, embora estes não interajam diretamente com os AINEs, a administração concomitante de ambos os fármacos pode aumentar o risco de hemorragia, pelo que esta não é aconselhada (Davis *et al.*, 2013; Costantinides *et al.*, 2016).

A administração de claritromicina, um inibidor fraco da gp-P, em pacientes a realizar terapêutica com dabigatano parece não ter grandes efeitos no nível de

anticoagulação, no entanto, outros inibidores mais fortes da gp-P, como o cetoconazol, itraconazol e eritromicina devem ser evitados (Costantinides *et al.*, 2016)

A claritromicina e a eritromicina sendo também inibidores fortes da CYP3A4 aumentam a concentração de rivaroxabano e apixabano pelo que deverão ser administrados com precaução (Isola *et al.*, 2014; Costantinides *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

O aumento da prevalência de doenças cardiovasculares e de pacientes a realizar terapêutica anticoagulante e a tendência na sociedade atual em conservar a dentição leva a que se espere um crescimento do número de pacientes anticoagulados a necessitar de intervenções médico-dentárias.

O médico dentista, como parte da sua formação deve possuir as competências necessárias para realizar tratamentos neste grupo de pacientes de forma segura, ou seja, deve conhecer os processos inerentes à hemostase, estar a par das características farmacológicas dos fármacos anticoagulantes mais prescritos e saber interpretar os testes laboratoriais utilizados para a monitorização da terapêutica.

Os fármacos anticoagulantes comercializados em Portugal dividem-se em parentéricos e orais. No grupo dos fármacos parentéricos, mais utilizados na terapêutica de curta duração estão incluídos a HNF, as HBPM, o fondaparinux sódico e a bivalirudina. Nos fármacos anticoagulantes orais, utilizados num maior período de tempo, temos os derivados cumarínicos, a varfarina e o acenocumarol e os novos anticoagulantes orais como o dabigatrano etexilato, o rivaroxabano o apixabano e mais recentemente o edoxabano. Estes últimos possuem mais vantagens em relação aos derivados cumarínicos como uma previsibilidade do efeito anticoagulante, rápida eliminação do organismo, poucas interações medicamentosas e alimentares, não necessidade de monitorização regular e efetividade comparativa aos AVK.

Embora exista muita literatura publicada acerca deste tema, a realização de tratamentos médico-dentários em pacientes anticoagulados com AVK continua a ser um assunto controverso. Existem muitas propostas de protocolos de atuação que podem passar pela descontinuação da terapêutica, a redução da dosagem, substituição por anticoagulantes parentéricos e continuação da terapêutica utilizando medidas hemostáticas locais. Uma vez que os NACO são os fármacos mais recentes no mercado os estudos e *guidelines* para a sua gestão disponíveis na bibliografia são muito escassos.

É importante que o médico dentista, antes de iniciar qualquer procedimento nestes pacientes execute uma história clínica detalhada onde inclua não só dados pessoais do paciente como informações pertinentes acerca da terapêutica anticoagulante prescrita como a sua indicação, tipo de anticoagulante, posologia e ainda a história de hemorragias prévias, medicação concomitante, patologias inerentes alergias e hábitos. Caso existam

dúvidas em relação à melhor estratégia a seguir, o médico assistente deve ser contactado, uma vez que o médico dentista não deve por iniciativa própria realizar modificações na terapêutica. No final devem ponderar duas situações possíveis: alterar a terapêutica e sujeitar o paciente a um maior risco tromboembólico ou continuar no mesmo regime e aumentar o risco de eventos hemorrágicos.

Analisando a bibliografia disponível, em relação aos AVK, a maioria dos autores recomenda a não cessação da terapêutica quando os valores de INR são menores que 4, utilizando concomitantemente medidas hemostáticas locais adequadas. Quando o INR se encontra maior que 4, o procedimento deve ser adiado e devem ser feitos os ajustes necessários na terapêutica. Procedimentos de muito baixo risco hemorrágico não necessitam que seja solicitado o INR e podem ser realizados com segurança.

No caso dos NACO, encontra-se disponível pouca informação acerca da sua gestão. As publicações existentes propõem protocolos baseados nas suas características farmacológicas e não em ensaios clínicos bem desenhados, sendo que a maioria das recomendações provêm de extrapolações de outros contextos clínicos, opiniões de especialistas e relatórios de casos clínicos. No entanto, a maioria dos autores não recomenda a interrupção da terapêutica para grande parte dos procedimentos dentários. Em pacientes com a função renal diminuída e que necessitem de intervenções com maior risco hemorrágico, deve ser realizada a descontinuação da terapêutica tendo em conta o $t_{1/2}$ de cada um dos fármacos.

Existe assim uma grande necessidade de criação de *guidelines* baseadas na evidência que indiquem com clareza o tipo de procedimento a seguir em relação a este grupo de pacientes. A realização de estudos controlados randomizados que avaliem o risco hemorrágico peri e pós-operatório em medicina dentária durante a terapêutica com NACO é uma linha que deve ser seguida nas investigações futuras.

BIBLIOGRAFIA

- Angiox* ®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000562/WC500025076.pdf
- American Dental Association (ADA) Science Institute (2015). *Anticoagulant and antiplatelet medications and dental procedures. Oral Health Topics*. Consultado a 10 de Agosto de 2016. Disponível em <http://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/anticoagulant-antiplatelet-medications-and-dental->
- Aframian, D. J., Lalla, R. V. & Peterson, D. E. (2007). Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 103(Supl.I), 1–11. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.11.011
- Al-Mubarak, S., Al-Ali, N., Abou-Rass, M., Al-Sohail, A., Robert, A., Al-Zoman, K., ... Ciancio, S. (2007). Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *British Dental Journal*, 203(7). doi: 10.1038/bdj.2007.725
- Agno, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G. (2012). Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(Supl.II). doi: 10.1378/chest.11-2292
- Amaral, C. O. F., Nascimento, F. M., Pereira, F. D., Parizi, A. G. S., Straioto, F. G. & Amaral, M. S. P. (2014). Bases para Interpretação de Exames Laboratoriais na Prática Odontológica. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde*, 16(3), 229–238. doi: 10.17921/2447-8938.2014v16n3p%25p
- Ansell, J., Hirsh, J., Poller, L., Bussey, H., Jacobson, A. & Hylek, E. (2008). Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest Journal*, 133, 160S –198S
- Anticoagulantes 2000-2013* (2015). Lisboa. Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico, INFARMED. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/Relatorio_Anticoagulantes_05012015.pdf
- António, N. S., 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(4), 531–544. Disponível em <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/11857/1/Controv%C3%A9rsias%20na%20Anticoagula%C3%A7%C3%A3o%20Oral.pdf>
- Bajkin, B. V. & Todorovic, L. M. (2012). Safety of local anesthesia in dental patients taking oral anticoagulants: Is it still controversial? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 50(1), 65–68. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.11.002
- Bordalo, A., Carvalho, A. A., Oliveira, A. L., Soares, A. P., Pedroso, A., Silva, A. J. A., ... Prazeres, V. (2015). *A Saúde dos Portugueses: Perspetiva 2015*. Lisboa. Direção-Geral de Saúde. Disponível em <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/a-saude-dos-portugueses-perspetiva-2015.aspx>
- Breik, O., Cheng, A., Sambrook, P. & Goss, A. (2014). Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Australian Dental Journal*, 59(3), 296–301. doi:10.1111/adj.12199
- Burnett, A. E., Mahan, C. E., Vazquez, S. R., Oertel, L. B., Garcia, D. A. & Ansell, J. (2016). Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 206–232. doi: 10.1007/s11239-015-1310-7
- Constantinides, F., Rizzo, R., Pascazio, L. & Maglione, M. (2016). Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*, 16(5), 1–9. doi: 10.1186/s12903-016-0170-7
- Daniels, P. R. (2015). Perioperative management of patients taking oral anticoagulants. *The BMJ*, 351. doi: 10.1136/bmj.h2391
- Davis, C., Robertson, C., Shivakumar, S. & Lee, M. (2013). Implications of dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *Journal of the Canadian Dental Association*, 79(d74), 1–7. Disponível em <http://www.jcda.ca/article/d74>
- De Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L., Andreotti, F., Arnesen, H., Bachmann, F., ... Weitz, J. I. (2013a). 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 Hemostasis*, 109(4), 569–579. doi: 10.1160/TH12-10-0772
- De Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L., Andreotti, F., Arnesen, H., Bachmann, F., ... Weitz, J. I. (2013b). Parenteral anticoagulants in heart disease: Current status and perspectives (section II): Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task force on Anticoagulants in heart disease. *Thrombosis and Hemostasis*, 109(5), 769–786. doi: 10.1160/TH12-06-0403

- Diermen, D. E., Waal, I. & Hoogstraten, J. (2013). Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 116(6), 709–716. doi: 10.1016/j.oooo.2013.07.026
- Doonquah, L., & Mitchell, A. D. (2012). Oral Surgery for Patients on Anticoagulant Therapy: Current Thoughts on Patient Management. *Dental Clinics of North America*, 56(1), 25–41. doi: 10.1016/j.cden.2011.06.002
- Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Spencer, F. A., Mayr, M., Jaffer, A. K., Eckman, M. H., ... 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 Journal*, 141(Supl. II). doi: 10.1378/chest.11-2298
- Elad, S., Marshall, J., Meyerowitz, C., & Connolly, G. (2016). Novel anticoagulants: General overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Diseases*, 22(1), 23–32. doi: 10.1111/odi.12371
- Eliquis ®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2015). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- Eriksson, B. I., Quinlan, D. J. & Weitz, J. I. (2009). Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*, 48(1), 1–22. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071881>
- 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), 461–472. doi: 10.4317/medoral.19140
- 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
- Ferreira, J. S. & Gil, V. M. (2009). Risco cardiovascular associado à interrupção dos antiagregantes plaquetares e anticoagulantes orais. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 28(7–8), 845–858. Disponível em <http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/111/1/RPC%201094.pdf>

- 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
- Fonseca, C., Alves, J. & Araújo, F. (2014). Manuseio Peri-operatório dos doentes medicados com anticoagulantes e antiagregantes plaquetários: resultado da 3ª Reunião de Consenso da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*, 23(3), 76–93. Disponível em http://www.spanestesiologia.pt/wp-content/uploads/2014/09/MANUSEIO_PERI_OPERATORIO_DOS_DOENTES_MEDICADOS_COM_ANTICOAGULANTES_E_ANTIAGREGANTES_PLAQUETARIOS.pdf
- Firriolo, F. J. & Hupp, W. S. (2012). Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(4), 431–441. doi: 10.1016/j.oooo.2011.10.005
- Fritsma, M. G. & Fristma, G. A. (2012). Normal Hemostasis and Coagulation. In Rodak, B. F., Fritsma, G. A. & Keohane, E. (Eds.), *Hematology: Clinical Principles and Applications* (4thed., pp. 626–646). St. Louis, USA: Elsevier Saunders.
- Fritsma, G. A. (2012). Laboratory Evaluation of Hemostasis. . In Rodak, B. F., Fritsma, G. A. & Keohane, E. (Eds.), *Hematology: Clinical Principles and Applications* (4thed., pp. 734–764). St. Louis, USA: Elsevier Saunders.
- Furtado, C. & Pinto, M. (2005) Análise da Evolução da Utilização dos Anticoagulantes e Antitrombóticos em Portugal Continental entre 1999 e 2003. INFARMED. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Estudo_anticoagulantes.pdf/e0ccf955-799a-43a3-bff5-be90fdb95ce5
- Garcia, D. A., Baglin, T. P., Weitz, J. I., & Samama, M. M. (2012). Parenteral anticoagulants - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*, 141(Supl.II). doi: 10.1378/chest.11-2291
- Global status report on noncommunicable diseases*. (2014). Organização Mundial de Saúde (OMS). Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1
- Greinacher, A., Thiele, T. & Selleng, K. (2015). Reversal of anticoagulants : an overview of current developments. *Thrombosis and Hemostasis*, 113, 931–942. doi: 10.1160/TH14-11-0982

- Guyton, A. C & Hall J. E (2011) Hemostasis and Blood Coagulation. In Guyton A.C & Hall, J. E (Eds.) *Textbook of Medical Physiology* (12th ed., pp. 451 – 461). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Hirsh, J. (2008). Antithrombotic therapy. In Kaushansky, K. & Berliner, N. (Eds.) *50 years in hematology: research that revolutionized patient care* (pp. 28 – 31) American Society of Hematology. Disponível em <http://www.hematology.org/About/History/50-Years/1523.aspx>
- Hoffman, M. (2003). Remodeling the Blood Coagulation Cascade. *Thrombosis and Hemostasis*, 16(1/2), 17 – 20. Disponível em <http://ocean.sci-hub.bz/5a137f19b8d50a8510765876632afd51/10.1023%40b%3Athro.0000014588.95061.28.pdf>
- Hong, C. H. & Islam, I. (2013). Anti-Thrombotic Therapy: Implications for Invasive Outpatient Procedures in Dentistry. *Journal of Blood Disorders & Transfusion*, 4(6), 1–7. doi: 10.4172/2155-9864.1000166
- 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\&nhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&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), 827–827l. Disponível em <http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-72/issue-9/827.pdf>
- Jackson, L. R., & Becker, R. C. (2013). Novel oral anticoagulants: pharmacology, coagulation measures, and considerations for reversal. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 37(3), 380–391. doi: 10.1007/s11239-013-0958-0
- 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
- Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Longo D. L. & Loscalzo J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19th ed.). New York, USA: MacGraw Hill
- Kosyfaki, P., Att, W. & Strub, J. R. (2011). The Dental patient on anticoagulant medication: a literature review. *Journal of Oral Rehabilitation*, (38), 615 – 633. doi: 10.1111/j.1365-2842.2010.02184.x

- Lip G. & Douketis J. (2016). Perioperative management of patients receiving anticoagulants. *Up to Date*, 1–22. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/perioperative%20management%20of%20patients%20receiving%20anticoagulants?topicKey=HEM%E2%80%A6>
- Lixiana ®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
- Lopez-Galindo, M. & Bagán, J. V. (2015). Apixaban and oral implications. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 7(4), 528–534. doi: 10.4317/jced.52470
- 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
- Mar, P. L., Familtsev, D., Ezekowitz, M. D., Lakkireddy, D. & Gopinathannair, R. (2016). Periprocedural management of anticoagulation in patients taking novel oral anticoagulants: Review of the literature and recommendations for specific populations and procedures. *International Journal of Cardiology*, 202, 578–585. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.035
- Mingarro-de-León, A. & Chaveli-López, B. (2013). Alternative to oral dicoumarin anticoagulants: Considerations in dental care. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 5(5), 273–278. doi: 10.4317/jced.51226
- Monroe, D. M. & Hoffman, M. (2005). What does it take to make the perfect clot? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(1), 41–48. doi: 10.1161/01.ATV.0000193624.28251.83
- Monroe, D. M. (2009). Basic principles underlying coagulation. In Key, N., Makris, M., O’Shaughnessy, D. & Lillicrap D. (Eds.), *Practical Hemostasis and Thrombosis* (2nd ed., pp. 1–6). Oxford, UK: Wiley-Blackwell
- Nematullah, A., Alabousi, A., Blanas, N., Douketis, J. D., & Sutherland, S. E. (2009). Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the Canadian Dental Association*, 75(1), 41 – 41i. Disponível em <http://cda-adc.ca/jadc/vol-75/issue-1/41.pdf>
- Peacock, W. F., Gearhart, M. M., & Mills, R. M. (2012). Emergency Management of Bleeding Associated With Old and New Oral Anticoagulants. *Clinical Cardiology*, 12, 1–8. doi: 10.1002/clc.22037

- Perry, D. J., Noakes, T. J. C. & Helliwell, P. S. (2007). Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British Dental Journal*, 203(7), 389–393. doi: 10.1038/bdj.2007.892
- Poulsen, B. K., Grove, E. L. & Husted, S. E. (2012). New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs*, 72(13), 1739–1753. doi: 10.2165/11635730-000000000-00000
- 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* ®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- Praxbind* ®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2015). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
- Programa Nacional e Prevenção e Controlo das Doenças Cardiovasculares. Despacho n.º 16415/2003 (II série) – D.R. n.º 193 de 22 de Agosto (2003) com alterações conforme despacho n.º 766/2006 (II série) de 12 de Janeiro (2006)*
- Prontuário Terapêutico online*. (2016). Lisboa: INFARMED. Disponível em <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
- 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>
- Renton, T., Woolcombe, S., Taylor, T., & Hill, C. M. (2013). Oral surgery: part 1. Introduction and the management of the medically compromised patient. *Nature Publishing Group*, 215(5), 213–223. doi: 10.1038/sj.bdj.2013.830
- Riddel, J. P., Aouizerat, B. E., Miaskowski, C. & Lillicrap, D. P. (2007). Theories of blood coagulation. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 24(3), 123–131. doi: 10.1177/104345420629869
- Salem, J. E., Sabouret, P., Funck-Brentano, C. & Hulot, J. S. (2015). Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 29(1), 10–20. doi: 10.1111/fcp.12091

- Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). (2015). *Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs: dental clinical guidance*. Disponível em <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>
- Scully, C. & Wolff, A. (2002). Oral surgery in patients on anticoagulant therapy, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 94, 57–64. doi: 10.1067/moe.2002.123828
- Scully, C. (2014). *Medical Problems in Dentistry* (7th ed.). London, UK: Churchill Livingstone.
- Silva, P. M. (2012). Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(Supl.I), 6–16. doi: 10.1016/S0870-2551(12)70034-3
- Sintrom ®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7906&tipo_doc=rcm
- Sivolella, S., De Biagi, M., Brunello, G., Berengo, M. & Pengo, V. (2015). Managing dentoalveolar surgical procedures in patients taking new oral anticoagulants. *Odontology*, 103(3), 258–263. doi: 10.1007/s10266-015-0195-4
- Spyropoulos, A. C. & Douketis, J. D. (2012). How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*, 120(15), 2954–2962. doi: 10.1182/blood-2012-06-415943
- Tanaka, K. A., Key, N. S. & Levy, J. H. (2009). Blood coagulation: Hemostasis and thrombin regulation. *Anesthesia and Analgesia*, 108(5), 1433–1446. doi: 10.1213/ane.0b013e31819bcc9c
- Todd, D. W. (2005). Evidence to support an individualized approach to modification of oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(4), 536–539. doi: 10.1016/j.joms.2004.12.008
- Vander, A., Sherman, J. & Luciano, D (2014). Hemostasis: The prevention of blood loss. In Vander, A., Sherman, J. & Luciano, D. (Eds.), *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. (13th ed., pp.432 – 440). New York, USA: McGraw-Hill.
- Varfine ®: *Resumo das características do medicamento* (RCM). (2016). INFARMED. Disponível em

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9007&tipo_doc=rcm

- 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
- Wahl, M. J. (2016). Anticoagulation in dental surgery: Is it rude to interrupt? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83(6), 409–413. doi: 10.3949/ccjm.83a.15014
- Wahl, M. J., Pinto, A., Kilham, J. & Lalla, R. V. (2015). Dental surgery in anticoagulated patients - Stop the interruption. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(2), 136–157. doi: 10.1016/j.oooo.2014.10.011
- Wilson, M. R. & Tait, R. C. (2014). Hemostasis and anticoagulants. In Sandosh Padmanabhan (Ed.), *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*. (1st ed., pp. 479–496). London, UK: Academic Press, Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-12-386882-4.00023-2
- Xarelto ®: *Resumo das características do medicamento (RCM)*. (2015). European Medicines Agency (EMA). Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf