

DECLARAÇÃO
Mestrado Integrado em Medicina Dentária
Monografia/Relatório de Estágio

Identificação do autor

Nome completo Carla Salvi
N.º de identificação civil 311949320 **N.º de estudante** 202200214
Email Institucional up202200214@edu.fmd.up.pt
Email alternativo carlasalvipro@gmail.com **Tlf/Tlm** + 351 912111164
Faculdade/Instituto Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Identificação da publicação

Dissertação de Mestrado Integrado (Monografia) ☒

Relatório de Estágio ☐

Títulocompleto

“Atualidades na orientação do paciente hipocoagulado na cirurgia oral”
“Updates on guidance for hypocoagulated patients in oral surgery”

Orientador Professora Doutora Sara Filipa de Oliveira Durão

Coorientador Professor Doutor Filipe Coimbra

Palavras-chave hipocoagulado ; cirurgia oral ; hemorragia ; hemostasia ; doac

Autorizo a disponibilização imediata do texto integral no Repositório da U.Porto: ☒ (x)

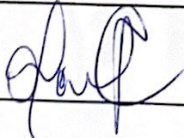
Não Autorizo a disponibilização imediata do texto integral no Repositório da U.Porto : ☐ (x)

Autorizo a disponibilização do texto integral no Repositório da U.Porto, com período de embargo, no prazo de:

6 Meses: ☒ ; **12 Meses:** ; **18 Meses:** ; **24 Meses:** ; **36 Meses:** ; **120 Meses:** .

Justificação para a não autorização imediata

Data 15 / 05 / 2023

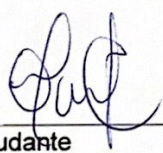
Assinatura 

DECLARAÇÃO

Monografia/Relatório de Estágio

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia/Relatório de Estágio, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

15 / 05 / 2023


O / A Estudante

Informo que o Trabalho de Monografia/Relatório de Estágio desenvolvido pelo(a)

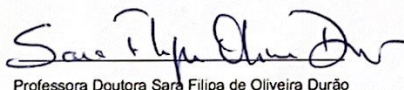
Estudante Carla Salvi

com o título: Atualidades na orientação do paciente hipocoagulado na cirurgia oral,

está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

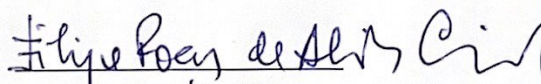
15 / 05 / 2023

A ORIENTADORA



Professora Doutora Sara Filipa de Oliveira Durão

O COORIENTADOR



Professor Doutor Filipe Coimbra



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina Dentária da
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Atualidades na orientação do paciente hipocoagulado na cirurgia oral

Updates on guidance for hypocoagulated patients in oral surgery

Carla Salvi

Porto, 2023



Dissertação de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina Dentária da
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Atualidades na orientação do paciente hipocoagulado na cirurgia oral

Updates on guidance for hypocoagulated patients in oral surgery

Autora: Carla Salvi

Estudante do 5^o ano do Mestrado Integrado de Medicina Dentária da Universidade do Porto

up202200214@edu.fmd.up.pt

Orientadora: Sara Filipa de Oliveira Durão

Professora Auxiliar Convidada da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

sdurao@fmd.up.pt

Coorientador: Filipe Coimbra

Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

fcoimbra@fmd.up.pt

Porto, 2023

*``Quando você controla tudo,
você perde o benefício do acaso.``*

Ana Lúcia Carrinho Ayrosa Rangel

RESUMO

Introdução: Houve uma evolução no tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares sob terapêutica com hipocoagulantes ao surgirem os anticoagulantes orais diretos. No entanto, ainda não existem protocolos claros para o cuidado destes pacientes quando submetidos a procedimentos cirúrgicos orais, com uma literatura bastante controversa e várias discrepâncias ou inconsistências metodológicas nos estudos. **Objetivos:** Apresentar aos médicos dentistas as diretrizes atuais quanto à conduta para determinados casos, assim como estarem preparados para lidar com hemorragias, especialmente através de medidas hemostáticas locais. **Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica estruturada com base nas guidelines do Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA Statement), onde 51 artigos de 2018 a 2023 foram eleitos para análise de dados. **Discussão:** Os medicamentos dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano já são utilizados em larga escala, porém é necessário um melhor conhecimento em relação à necessidade de monitorização, suspensão ou não da medicação, quais os agentes de reversão já disponíveis, interações medicamentosas e como alcançar a hemostasia. Embora as evidências científicas sejam bastante limitadas, a tendência para determinados procedimentos é evitar a suspensão da medicação, desde que sejam seguidas algumas considerações, no intuito de minimizar o risco de problemas tromboembólicos e, caso se tenha um quadro de hemorragia, seja facilmente controlado. **Conclusões:** As complicações hemorrágicas mostram que o risco é baixo e que a suspensão da medicação anticoagulante traz mais riscos aos pacientes. Portanto, no presente momento, é necessária uma abordagem individualizada até que se tenha uma conduta mais consolidada.

Palavras-chave

hipocoagulado; cirurgia oral; hemorragia; hemostasia; doac

ABSTRACT

Introduction: There was an evolution in the treatment of patients with cardiovascular diseases under therapy with anticoagulants when direct oral anticoagulants appeared. However, there are still no clear protocols for the care of these patients when undergoing oral surgical procedures, with a very controversial literature and several discrepancies or methodological inconsistencies in the studies. **Objectives:** Introduce to dentists the current guidelines regarding the conduct of certain cases, as well as being prepared to deal with hemorrhages, especially through local hemostatic measures. **Material and Methods:** A structured bibliographic review was carried out based on the Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA Statement) guidelines, where 51 articles from 2018 to 2023 were chosen for data analysis. **Discussion:** The drugs dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban are already used on a large scale, but better knowledge is needed regarding the need for monitoring, suspension or not of medication, which reversal agents are already available, drug interactions and how to achieve the hemostasis. Although scientific evidence is quite limited, the tendency for certain procedures is to avoid discontinuing the medication, as long as certain considerations are followed, in order to minimize the risk of thromboembolic problems and, if there is a bleeding condition, it is easily controlled. **Conclusions:** Bleeding complications show that the risk is low and that the suspension of anticoagulant medication brings more risks to patients. Therefore, at the present time, an individualized approach is necessary until a more consolidated conduct is achieved.

Keywords

hypocoagulated; oral surgery; bleeding; hemostasis; doac

ÍNDICE GERAL

I. Introdução.....	10
II. Material e métodos.....	11
III. Desenvolvimento e resultados encontrados.....	13
1. Medicamentos disponíveis.....	13
1.1. Antiagregantes.....	14
1.2. Heparina.....	15
1.3. Antagonistas da vitamina k.....	15
1.4. Anticoagulantes orais diretos.....	16
1.4.1. Dabigatrano.....	16
1.4.2. Rivaroxabano.....	16
1.4.3. Apixabano.....	17
1.4.4. Edoxabano.....	17
2. Como avaliar os pacientes sob terapêutica de DOACs.....	17
3. Interações medicamentosas.....	19
4. Agentes para reversão em casos de hemorragia aumentada.....	19
5. Medidas hemostáticas locais	20
IV. Discussão.....	22
V. Conclusão	28
VI. Referências	29

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Interações medicamentosas.....	19
---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da pesquisa bibliográfica	12
Figura 2 - Mecanismo de ação dos anticoagulantes na cascata de coagulação.....	14

LISTA DE ABREVIATURAS

NOAC - Novos Anticoagulantes Orais

DOAC - Anticoagulantes Orais Diretos

AVK - Antagonistas da vitamina K

UFH - Heparina não fracionada

HBPM - Heparina de baixo peso molecular

INR - International Normalized Ratio

TTPA - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

TP - Tempo de Protrombina

TT - Tempo de Trombina

TTd- Tempo de Trombina diluída

TE - Tempo de Ecarina

TXA - Ácido tranexâmico

EACA - Ácido aminicapróico

L-PRF - Fibrina rica em plaquetas e leucócitos

PRF - Fibrina Rica em Plaquetas

I. INTRODUÇÃO:

Com o aumento da expectativa de vida, aumenta também o número de pacientes com doenças cardiovasculares sob terapêutica com hipocoagulantes^{1,2,3,4,5}. Isso exige uma orientação cuidada nos pacientes com necessidade de se submetem a cirurgia oral, especialmente sobre suspensão ou não da medicação, assim como prevenir ou controlar a hemorragia pós-operatória, a qual pode ocorrer até 25% dos pacientes^{3,6,7}.

Houve uma evolução nos tratamentos com a introdução de Anticoagulantes Orais Diretos ou Novos Anticoagulantes Orais (DOACs ou NOACs) e redução concomitante no uso de antagonistas da vitamina K (AVKs)^{5,8,9,10,11}. Eles foram introduzidos para ampliar o campo da anticoagulação, melhorar a adesão à terapia e minimizar os desconfortos relacionados com esta, especialmente por seus benefícios devido ao mecanismo de ação previsível e direcionado a um único fator de coagulação^{12,13,14,15}. Os DOACs têm uma série de vantagens, tais como início de ação e eliminação rápidos, ampla margem terapêutica, semi-vida mais curta, não requerem alterações na dosagem diária (geralmente prescritos como esquemas de dose fixa), menos interações medicamentosas, farmacocinética e farmacodinâmica com maior previsão, sem necessidade de exames laboratoriais para monitorizar estes medicamentos e agora com agentes de reversão disponíveis^{3,4,8,9,10,16,17,18,19,20,21,22}. Os níveis sanguíneos dos NOACs inclusive não dependem da dieta do paciente¹⁰.

No entanto, ainda não existem protocolos claros para o cuidado de pacientes sob terapêutica com DOACs e submetidos a procedimentos cirúrgicos, com uma literatura bastante controversa e várias discrepâncias ou inconsistências metodológicas nos estudos^{8,16,23,24}. Embora a interrupção da anticoagulação no pré-operatório diminua o risco de hemorragia, o qual sempre foi considerado maior em pacientes hipocoagulados, também aumentaria o risco de eventos tromboembólicos, o que leva a uma mortalidade de 0,2% dos pacientes, por isso, não deve ser desprezado^{1,3,4,5,8,16,21,25,26,27,28,29,30,31}.

Portanto, é de fundamental que os médicos dentistas estejam familiarizados com os novos anticoagulantes orais e saibam as diretrizes atuais quanto a conduta para determinados casos, assim como estarem preparados para lidar com hemorragias durante procedimentos cirúrgicos, especialmente através de medidas hemostáticas locais^{9,32}.

II. MATERIAL E MÉTODOS:

A revisão bibliográfica foi estruturada com base nas guidelines do Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA Statement), metodologia de referência para realização deste tipo de pesquisa. As características específicas do estudo foram definidas, respectivamente, como: os pacientes em tratamento com os novos hipocoagulantes orais e aqueles com necessidade de procedimentos cirúrgicos orais. A comparação definiu-se com pacientes que tiveram a terapia medicamentosa alterada *versus* sem alteração e a forma de prevenir e/ou tratar possíveis complicações, especialmente hemorragias.

A pesquisa ocorreu no período de 01 janeiro de 2018 até 31 de janeiro de 2023, a fim de limitar aos estudos mais recentes, através da base de dados científicos ``Pubmed`` com os seguintes termos: ``anticoagulation AND oral surgery`` e ``DOACs AND oral surgery``. Apenas artigos na íntegra e em inglês foram aceites. Os critérios de inclusão abrangem pacientes adultos sob terapêutica anticoagulante oral, direcionado especialmente aos DOACs, assim como procedimentos cirúrgicos orais diversos e uso de métodos hemostáticos locais para possíveis hemorragias. Artigos que não foram escritos em inglês, não relacionados aos pacientes hipocoagulados, que se referiam a uso de antiagregantes ao invés de anticoagulantes e/ou terapia dupla e aqueles que não estavam relacionados a procedimentos cirúrgicos orais menores foram excluídos.

Os que seguiram os critérios de elegibilidade foram selecionados para leitura completa e na sequência seguiram para análise de dados. Foram incluídos 7 estudos do período de 2015 a 2017 por apresentarem informações muito relevantes. (Figura 1).

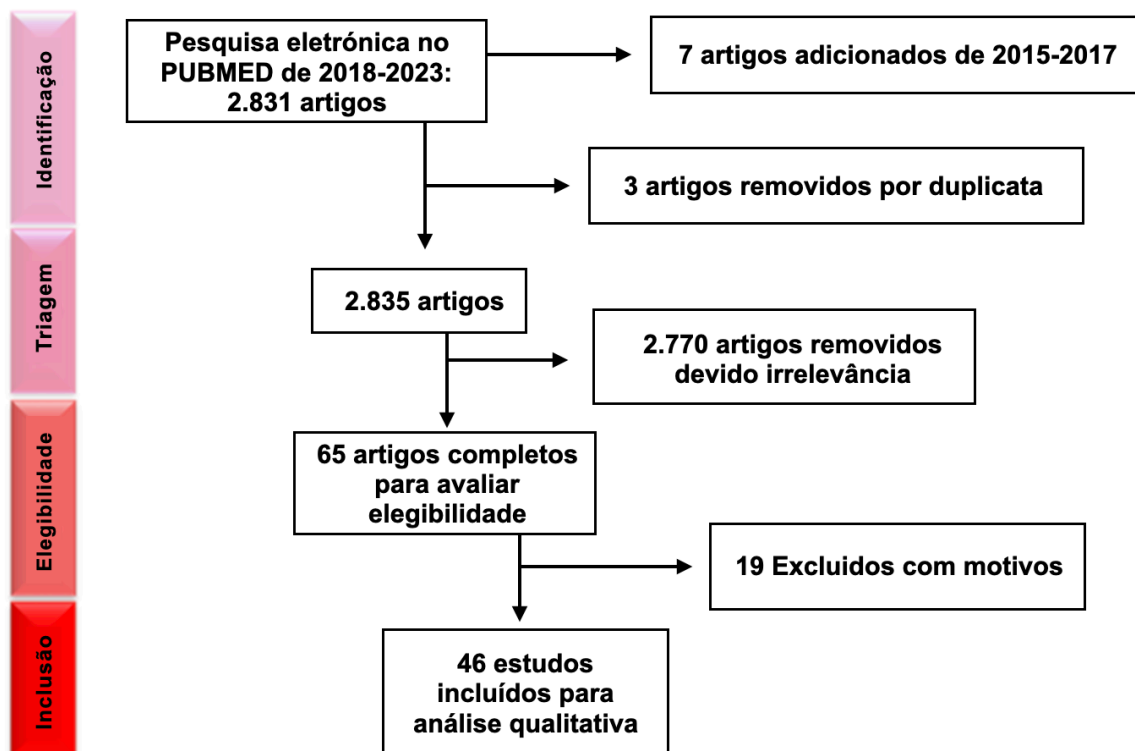


Figura 1: Fluxograma da estratégia de busca e número de artigos incluídos na pesquisa

III. DESENVOLVIMENTO E RESULTADOS ENCONTRADOS:

1. Medicamentos disponíveis

Os anticoagulantes orais foram introduzidos na prática clínica para o tratamento de vários distúrbios cardíacos ou vasculares e condições médicas que requerem o uso de terapia medicamentosa anticoagulante prolongada. Isso inclui doenças como fibrilação atrial, tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, acidentes isquêmicos cerebrovasculares, distúrbios valvulares, embolia pulmonar, orientação da síndrome coronariana aguda, trombopprofilaxia após cirurgia ortopédica e para pacientes com válvulas cardíacas mecânicas. Portanto, isso aumenta o número de pacientes sob terapêutica na população geral^{2,14,16,20,21,26,27,33,34,35}.

Antigamente, a maioria dos pacientes que necessitavam de tratamento para doenças cardiovasculares recebiam medicação antiagregante e/ou anticoagulante com heparinas e AVKs. Contudo, estes medicamentos apresentam algumas limitações. Assim, ao longo dos últimos anos os chamados NOACs ou DOACs foram desenvolvidos para melhorar as características de um anticoagulante oral ideal^{18,20,33,36,37,38}.

Ao se tratar especialmente dos anticoagulantes, é importante que se tenha em mente onde cada medicamento irá agir junto à ``cascata de coagulação``. A hemostasia é um processo fisiológico complexo que limita a perda de sangue num local de lesão tecidual, sem interromper o fluxo sanguíneo normal noutro lugar. Ela é o ponto final da cascata de coagulação, a qual é composta por uma via intrínseca e outra extrínseca. Cada via envolve fatores específicos, mas eles convergem para converter o fator X na sua forma ativada, o fator Xa. O fator Xa é necessário para a conversão da protrombina em trombina, que, por sua vez, é necessária para a conversão do fibrinogénio em fibrina. Isso leva à formação de um coágulo de fibrina. Como a coagulação do sangue é uma cascata, a inibição de qualquer fator através de anticoagulantes irá inibir os eventos subsequentes (Figura 2)^{9,36}.

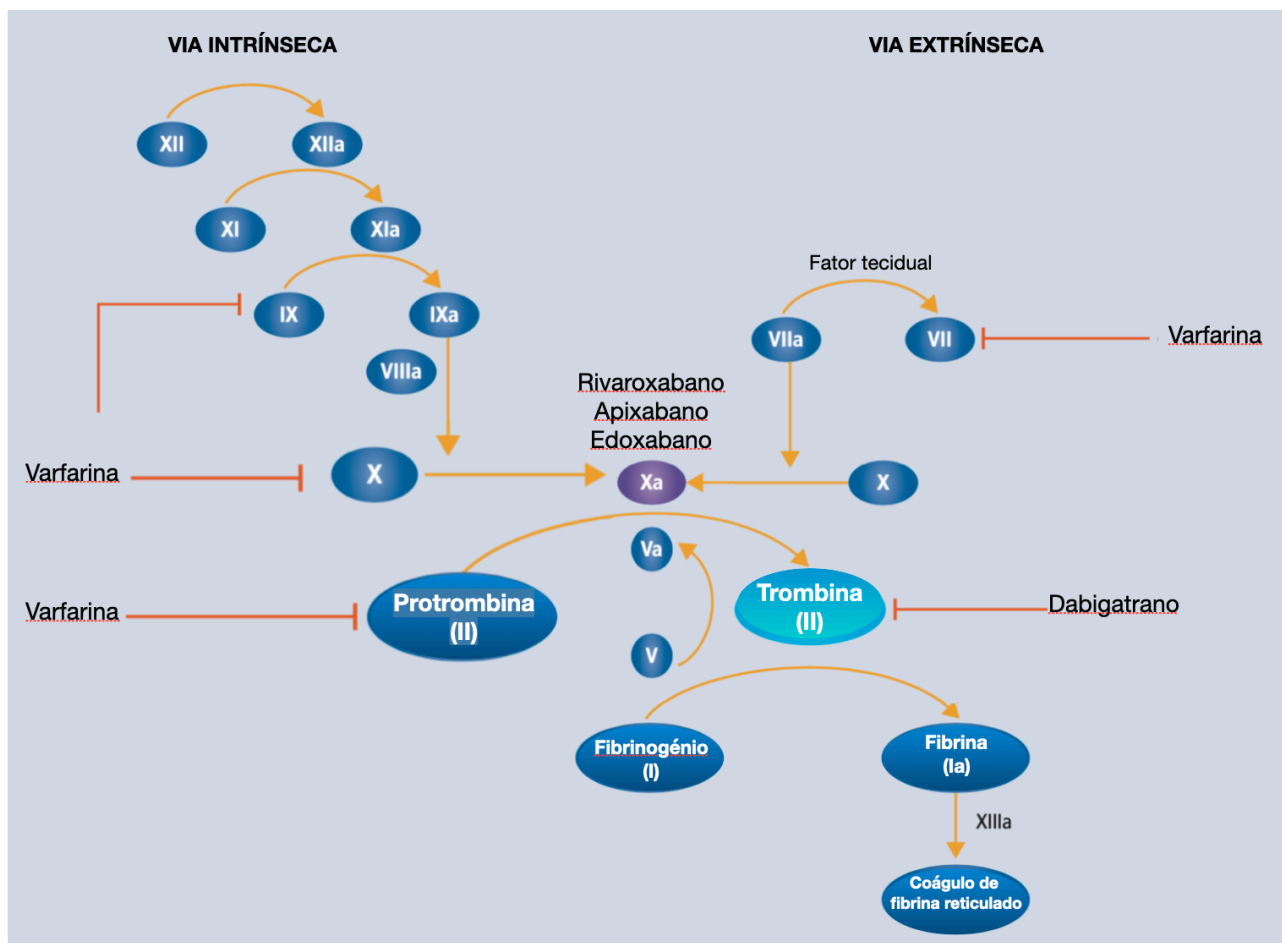


Figura 2: Mecanismo de ação dos anticoagulantes na cascata de coagulação.

1.1. Antiagregantes

Os agentes antiplaquetários incluem clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor e aspirina (ácido acetilsalicílico). São usados para prevenir a formação de trombos, mas afetam uma via biológica diferente. Para que ocorra a trombogênese, um tampão de plaquetas é formado como um meio primário para inibir a hemostasia. No entanto, as plaquetas agregam-se apenas quando ativadas por ligação a fatores específicos. Muitos agentes antiplaquetários atuam ao inibir a formação de moléculas importantes nesse processo ou ao bloquear os receptores. Clopidogrel, ticlopidina, prasugrel e ticagrelor inibem a expressão de GpIIb/IIIa induzida por ADP, necessária para que as plaquetas se liguem ao fibrinogênio e a outras plaquetas, ligando-se irreversivelmente e bloqueiam o receptor P2Y12. A aspirina, outra droga antiplaquetária comumente usada, atua ao inibir irreversivelmente a cicloxigenase COX-1 nas plaquetas, por isso inibe a formação de tromboxano. As recomendações afirmam que o risco tromboembólico de descontinuar a aspirina e o clopidogrel provavelmente supera as possíveis complicações hemorrágicas associadas à cirurgia^{9,32,34}.

1.2. Heparina

As heparinas são divididas em duas classificações: heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular (HBPM). A heparina não fracionada (UFH) causa efeito anticoagulante de várias maneiras, mas o principal mecanismo é através da elevação da atividade da antitrombina III e contribuem ainda mais para a alteração conformacional dos fatores de coagulação Xa e IIa. A heparina não fracionada também leva à inibição dos fatores IXa, XI e XIIa. Suspensão do medicamento 6 horas antes da cirurgia e monitorização do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) antes da cirurgia são necessários. O sulfato de protamina pode ser preparado como antagonista em caso de emergência hemorrágica. Já a HBPM também se liga à antitrombina III, mas inibe apenas o fator Xa. Assim, não é necessário monitorizar TTPA ou International Normalized Ratio (INR) como a varfarina e heparina não fracionada, devido ao curto período de semi-vida que é de cerca de 3 a 4 horas para a HBPM. No entanto, a interrupção do medicamento 12 a 24 horas antes da cirurgia é melhor, se possível^{32,34}.

1.3. Antagonistas da Vitamina K

Os antagonistas da vitamina K inibem os fatores II, VII, IX e X da cascata da coagulação^{3,9,23,29}. A varfarina sódica, a principal medicação deste grupo, é amplamente utilizada para reduzir o risco de eventos trombóticos. Ela interfere na hemostasia também pela inibição das proteínas anticoagulantes C e S. Esses fatores são sintetizados no fígado na forma precursora e ativados pela carboxilação de resíduos específicos de ácido glutâmico que requerem a vitamina K em sua forma reduzida como cofator. Uma vez que seu efeito é influenciado pela ingestão de certos alimentos e por outros medicamentos (principalmente anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos e antifúngicos), às vezes é necessário ajustar a dose de varfarina para garantir uma anticoagulação adequada^{9,25,34,36,39}.

O INR permite medir e monitorizar o efeito da anticoagulação dos AVK. Diretrizes para a orientação de pacientes com AVK durante procedimentos de cirurgia oral têm sido amplamente descritas: para um valor de INR entre 2 e 4 (idealmente abaixo de 3), a interrupção do AVKs é desnecessária sem um risco significativamente maior de hemorragia pós-operatória^{9,14,27}.

1.4. Anticoagulantes Orais Diretos

Os não antagonistas da vitamina K ou DOACs disponíveis no mercado incluem o dabigatrano, rivaroxabano, apixabano e edoxabano. Alguns países também aprovaram recentemente o betrixabano^{20,21,27,33,36}.

1.4.1. Dabigatrano:

O pró-fármaco dabigatrano etexilato é rapidamente convertido, via plasma e esterases hepáticas, em dabigatrano. É o primeiro anticoagulante oral direto e reversível de trombina aprovado para uso, a ser um potente inibidor competitivo (atua no fator II ativado da via intrínseca)^{9,13,16,17,26,32,33,36,37,38}. Como a trombina permite a conversão do fibrinogênio em fibrina na cascata da coagulação, ao ocorrer inibição desta, teremos a prevenção no aparecimento de coágulos ou trombos^{21,33,36}.

O dabigatrano tem um efeito indireto na formação de plaquetas e reduz a ativação destas mediadas pela trombina. Tem um início rápido de aproximadamente 0,5 a 4 horas e sua meia-vida é de 12 a 17 horas^{9,21,34,36}.

Uma desvantagem deste medicamento é que 80% da droga é eliminada pelos rins e, portanto, é necessário ter cuidados em pacientes com insuficiência renal. Os 20% restantes são eliminados por metabolismo hepático^{14,19,20}. Assim, em pacientes com função renal reduzida ou comprometida, a dose precisa ser ajustada a depender do clearance de creatinina^{20,21,34}.

1.4.2. Rivaroxabano:

O rivaroxabano é um derivado da oxazolina e é o primeiro inibidor seletivo oral direto reversível do fator X ativado (Xa) a ser aprovado para uso^{9,13,16,21,26,33,36,37,38}. Está ligado ao complexo protrombinase, que irá atuar, na cascata de coagulação, tanto na via intrínseca como na extrínseca, com inibição tanto da formação de trombina quanto o desenvolvimento de trombos^{33,36}. Atua pela inibição da degradação do fibrinogênio em fibrina³⁵. Portanto, visa suprimir o fator Xa de forma indireta ou direta para alcançar o efeito anticoagulante, mas não inibe a trombina pelo fator IIa e não tem efeito sobre plaquetas^{32,36}.

O rivaroxabano é rapidamente absorvido e amplamente ligado à albumina, com níveis plasmáticos máximos em 2 a 4 horas e com semi-vida de 5 a 9 horas^{9,17,21,34,36}. É

metabolizado pelo fígado e excretado predominantemente na urina (66%) e nas fezes (28%)^{14,21}.

1.4.3. Apixabano:

Assim como o rivaroxabano, o apixabano também é um inibidor potente, reversível, direto e altamente seletivo do fator Xa^{9,13,16,21,26,33,36,37,38}. Pelas mesmas características, irá inibir o fator Xa livre e ligado ao coágulo, bem como a atividade da protrombinase^{33,36}. Além disso, não inibe a trombina pelo fator IIa e também não tem efeito sobre as plaquetas³⁶.

Tem um início rápido de aproximadamente 1 a 3 horas e sua semi-vida é de 12 horas^{9,34,36}. Tem um tempo de absorção mais longo que o do rivaroxabano, com níveis plasmáticos máximos em 3 a 4 horas e com semi-vida de 12 horas. Também é metabolizado pelo fígado e, ao contrário do rivaroxabano, a excreção renal é responsável por apenas 27% da depuração total do fármaco²¹.

1.4.4. Edoxabano:

O edoxabano é um inibidor do fator Xa altamente seletivo, direto e reversível, assim como o rivaroxabano e apixabano, com as mesmas características em relação à anticoagulação^{9,16,26,33,36,37,38}. Por isso, o tempo de ação e semi-vida são muito parecidos com os demais inibidores do fator Xa citados^{9,34}.

2. Como avaliar os pacientes sob terapêutica de DOACs

Sempre que recebemos um paciente em terapia hipocoagulante e que necessita ser submetido a algum procedimento cirúrgico oral, além de ter conhecimento da medicação habitual deste mesmo, é importante o controle adequado e entender como podemos prevenir qualquer interação ou complicação.

Embora a monitorização não seja necessário para estes medicamentos, se um paciente apresentar hemorragia durante ou após cirurgia oral, por exemplo, pode ser aconselhável estabelecer o nível de anticoagulação^{17,19,21}.

Uma grande vantagem dos DOACs em comparação aos AVKs é que o efeito destas drogas é muito rápido, poucas horas após a administração e, portanto, é considerada uma terapia de menor risco por parte de alguns autores³³. Outra diferença

entre ambos é que os testes de coagulação de rotina utilizados para AVKs, como INR e TTPA, não reproduzem com precisão o grau de anticoagulação em pacientes tratados com DOACs^{20,33,40}. Por isso, o INR não é utilizado para monitorizar pacientes tratados com anticoagulantes diretos, mas o TTPA pode estar aumentado em pacientes em uso de dabigatrano (e mais recentemente comprovado em pacientes tratados com edoxabano), mas a relação entre esse aumento e a dose recebida ainda é incerta^{17,19,21,33,40,41}.

Testes especializados, a incluir o Tempo de Trombina (TT), Tempo de Trombina diluída (TTd) e Tempo de Ecarina (TE) são algumas das alternativas discutidas para monitorização do DOACs, mas estão ainda sem resultados específicos^{33,39}. O TT é um teste muito preciso na avaliação da atividade do dabigatrano e pode ser útil para determinar quando a droga foi completamente eliminada antes de uma cirurgia altamente agressiva^{33,39}. Além disso, o TTd e o TE fornecem a relação dose-resposta que não pode ser determinada pelo TTPA, mas esses testes ainda não estão disponíveis na maioria das instituições devido ao seu alto custo^{17,19,33}. Finalmente, o teste do inibidor de trombina Hemoclot é uma variante de TTd especificamente calibrada para dabigatrano, a ser uma boa forma de identificar aqueles pacientes com risco aumentado de hemorragia, que pode ser realizado exclusivamente para casos de hemorragia grave ou cirurgia de urgência³³. Se a dose e o horário da última ingestão dos inibidores da trombina forem desconhecidos, deve-se ficar atento, pois valores normais para o TTPA e TT podem levar a crer que não há concentrações terapêuticas de dabigatrano³⁹. Em contrapartida, com TTPA normal e TT alterado, não se pode excluir níveis terapêuticos deste medicamento²¹. Em relação ao Tempo de Protrombina (TP), pode ser afetado pelo rivaroxano, edoxabano, fracamente pelo apixabano e alguns autores referem que o dabigatrano, a serem usados através de curvas de calibração específicas, mas também necessitam de mais estudos e podem ser considerados não confiáveis^{17,33,41}.

Outro teste específico que pode ser utilizado no caso dos inibidores do fator Xa é o Heptest, que mede a atividade anti-Xa. Em casos de emergência, métodos cromogênicos de medição da atividade anti-Xa podem ser usados, os quais fornecem uma relação dose-efeito linear^{19,21,33,39}. No entanto, não estão disponíveis universalmente¹⁷. Estes testes fornecem apenas dados quantitativos, uma vez que não há valores limiares para hemorragia ou trombose³³. Além disso, requerem calibração com reagentes específicos da substância e não há padrão de calibração disponível para a situação de emergência^{19,39}.

3. Interações medicamentosas

Os DOACs devem ser evitados em pacientes com insuficiência renal grave, hemorragia ativa clinicamente significativa, gravidez e amamentação, insuficiência ou doença hepática⁵. Todos os anticoagulantes orais interagem entre si e potencializam seus efeitos, portanto, deve ser tido em atenção o controle e modificação, além da sua duração³³. Além disso, também são suscetíveis a interações medicamentosas. Algumas das interações reconhecidas estão na tabela 1^{9,33,40}.

DOACs	Interações
DABIGATRANO	INIBE: Carbamazepina, Dexametasona, Estrogênios, Fenitoína, Fenobarbital, Rifampicina POTENCIALIZA: AAS, Amiodarona, Ciclosporina, Claritromicina, Eritromicina, Clopidogrel, Cetoconazol, Quinidina, Trombolíticos, AINEs
RIVAROXANO	INIBE: Carbamazepina, Dexametasona, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona POTENCIALIZA: AAS, Ácido Fusídico, Claritromicina, Eritromicina, Clopidogrel, Antifúngicos Azólicos, Trombolíticos, AINEs
APIXABANO	INIBE: Carbamazepina, Dexametasona, Estrogênios, Fenitoína, Fenobarbital, Primidona POTENCIALIZA: AAS, Ácido Fusídico, Clopidogrel, Claritromicina, Eritromicina, Nicardipina, Trombolíticos, Antifúngicos Azólicos, AINEs
EDOXABANO	INIBE: Carbamazepina, Rifampicina, Fenitoína, Fenobarbital POTENCIALIZA: AAS, Verapamil, Quinidina, Claritromicina, Eritromicina, Amiodarona, Dronedarona, Trombolíticos, Antifúngicos Azólicos, AINEs

Tabela 1: interações medicamentosas

4. Agentes para reversão em casos de hemorragia aumentada

Ainda estão em estudo agentes específicos para cada DOAC, no intuito de reversão do efeito anticoagulante. Até agora, existem dados promissores, mas limitados, sobre a eficácia desta abordagem disponível. Cada estratégia necessita de um controle adequado além do tratamento hemostático, como reposição de volume, estabilização da homeostase, por exemplo, pH e temperatura, reinício da anticoagulação após controle da hemorragia, entre outros³⁹.

A maioria das pesquisas publicadas sobre a reversão dos anticoagulantes orais têm desvantagens, como falta de um braço de controle ou dados sobre resultados

cl clinicamente relevantes⁴². Além do alto custo dos antídotos e da sua baixa disponibilidade no mercado, deve-se notar que a incidência de eventos tromboembólicos aumentou dramaticamente após seu uso, o que deve gerar muita cautela^{12,38}.

O idarucizumabe foi aprovado no final de 2015 para uso na União Europeia como antídoto para o dabigatrano. É um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado, capaz de se ligar irreversivelmente ao dabigatrano livre e trombina em poucos minutos^{9,21,33,36,38,39,42}. Idarucizumabe tem semi-vida de 47 minutos a 10,3 horas, com tempo médio de depuração de 6 horas²¹. O efeito anticoagulante do dabigatrano é quase completamente revertido por duas infusões curtas subsequentes de 2,5g de idarucizumabe por aproximadamente 12 horas e a dosagem não precisa ser ajustada para aqueles com insuficiência renal^{21,39}. Seus efeitos adversos comuns incluem hipocalcemia, constipação, reações de hipersensibilidade e eventos tromboembólicos²¹.

O andexanet alfa é o único antídoto inibidor direto do fator Xa disponível até o momento, mas ainda está sob testes clínicos adicionais^{9,38,39,42}. Ele é uma proteína de FXa recombinante humana modificada que não possui atividade catalítica. Como um agente reverso específico, se liga com alta afinidade não apenas aos inibidores diretos do Xa, mas também aos inibidores indiretos do fator Xa. A atividade anti-fator Xa foi rapidamente reduzida (dentro de 2-5 minutos)^{39,42}. A Agência Europeia de Medicamentos concedeu aprovação de mercado para andexanet alfa em maio de 2019, com restrições para a reversão de rivaroxabano e apixabano, mas não edoxabano, a qual ainda está em testes clínicos. O esquema posológico será de acordo com a dose de apixabano ou rivaroxabano, além do tempo desde a última ingestão de ambos³⁹.

5. Medidas hemostáticas locais

Quando os pacientes hipocoagulados, especialmente tratados com DOACs, são submetidos a procedimentos cirúrgicos orais, independente da conduta frente aos anticoagulantes, é necessário estar atento à possibilidade de episódios de hemorragia. Diante das incertezas em relação aos antídotos, é importante dar atenção aos métodos locais para se alcançar hemostasia, mesmo que ainda não se tenha um consenso sobre o melhor controle hemostático para reduzir a hemorragia após extração dentária nestes pacientes⁶.

Isso porque foi identificada uma falta de trabalho baseado em evidências sobre o método local correcto para evitar eventos hemorrágicos⁶. O que se sabe é que a maioria dos sangramentos podem ser controlados pelo uso de medidas hemostáticas locais

mecânicas e farmacológicas^{9,32}. Nota-se que diferentes medidas são propostas para impedir a hemorragia, a incluir cola de fibrina, esponjas hemostáticas, celulose oxidada, eletrocautério, esponjas absorvíveis, cera para osso (com a devida cautela), suturas e compressão da ferida cirúrgica com gaze com ou sem adição de um agente antifibrinolítico como o ácido tranexâmico (TXA) ou o ácido aminocapróico (EACA), sendo que o paciente deve mordê-la por até 1 hora para obter hemostasia^{9,25,33,34}.

Em relação aos antifibrinolíticos, o TXA é o agente mais utilizado e também aquele cujo uso como elixir oral tem sido mais amplamente investigado. Há pouca evidência do uso de EACA como agente hemostático local nestes pacientes, no entanto, pode ser utilizado como agente antifibrinolítico em países onde o TXA não está prontamente disponível. Essas drogas reduzem a atividade fibrinolítica na saliva, o que permite melhorar a estabilidade do coágulo em pacientes com distúrbios de coagulação^{9,25,33}. No entanto, o seu uso pode representar um custo financeiro significativo para o paciente, e isso deve ser considerado⁹.

Especificamente sobre o EACA, este afeta o sistema fibrinolítico em vários pontos. Atua principalmente como um inibidor da ativação do plasminogênio e somente em altas concentrações é capaz de inibir a plasmina diretamente. O EACA não é tão eficaz e seguro quanto o TXA, que é 10 vezes mais potente, e sua ação pode ser comparada com medidas locais comuns, como compressão de gaze e esponjas de fibrina. Portanto, permanece uma incerteza considerável sobre o EACA³.

Nota-se que o protocolo hemostático mais utilizado até o momento é a compressão e bochechos com TXA. As diferentes formulações do TXA não parecem afetar sua eficácia. De facto, embora o colutório seja a formulação mais relatada, também pode ser utilizado em curativos com gaze, para irrigação local (solução de 250mg/5mL), na forma de suspensão de comprimido triturado (250 mg) com soro fisiológico ou anestésico local e utilizado em gaze ou mesmo diretamente na ferida³.

Os pacientes devem receber instruções claras sobre o período pós-operatório, a incluir: evitar bochechos vigorosos, cuspir, realizar sucção ou mastigar do lado afetado e, se a hemorragia continuar ou recomeçar, aplicar pressão com gaze dobrada por cerca de 20 minutos. Finalmente, os médicos dentistas devem aconselhar os pacientes no pós-operatório sobre os sinais e sintomas de sangramento excessivo que devem levá-los a procurar auxílio profissional⁹.

IV. DISCUSSÃO:

As pesquisas sobre o cuidado no tratamento de pacientes em uso de DOACs em cirurgias orais são pequenas em número, bem como em tamanho e diversidade. Ainda faltam grandes estudos clínicos convincentes e não há um consenso internacional quanto ao assunto^{4,12,20,28}. O controle destes pacientes não é claro na literatura, é contraditório e as abordagens tradicionais como aquelas feitas com agentes mais antigos, por exemplo AVKs, podem não ser mais apropriadas, e as evidências científicas são bastante limitadas^{3,11,19,41,43}.

Inicialmente, é importante individualizar a abordagem destes pacientes e avaliar uma série de questões, tais como o procedimento cirúrgico oral que necessita ser realizado, o risco de hemorragia, a ameaça de tromboembolismo e a função renal de cada paciente em específico³⁷.

Quanto ao procedimento cirúrgico, pode-se considerar de baixo risco extrações simples de 1 a 3 dentes, incisão e drenagem de tumefações intra-orais, implantes simples e raspagem subgengival. Procedimentos considerados com um maior risco de hemorragia pós-operatória incluem extrações complexas (definidas como extrações que podem ter complicações cirúrgicas), procedimentos de levantamento de retalhos, recontorno gengival e biópsias¹³.

Em geral, intervenções cirúrgicas com baixo risco de hemorragia podem ser realizadas com segurança sem a interrupção do DOAC^{32,33}. No caso de cirurgias com risco hemorrágico moderado ou grave, este deve ser ponderado face ao risco de tromboembolismo, a ser uma decisão individualizada de suspender ou adiar a DOAC³³.

Para as cirurgias orais, a literatura apresenta trabalhos a recomendarem que o procedimento seja realizado em concentrações mínimas de inibidores diretos do fator Xa ou da trombina, ou seja, 12 ou 24 horas após a última ingestão, a depender da dosagem de duas ou uma vez ao dia. Intervenções no pico de concentração plasmática devem ser evitadas^{12,32}. Mas pode-se levar em conta adiar a dose matinal de agentes uma vez ao dia (rivaroxabano, edoxabano) no dia do tratamento dentário e avançar uma dose do medicamento quando utilizado duas vezes ao dia (apixabano, dabigatrano). Para pacientes que geralmente tomam a dose de rivaroxabano ou edoxabano à noite, não há necessidade de modificar o esquema de medicação antes do tratamento. Se a hemostasia completa foi alcançada, pode-se retomar os medicamentos de 6 a 8 horas após a intervenção³².

Segundo Serrano-Sánchez *et al.*³³, os inibidores do fator Xa devem ser suspensos pelo menos 24 a 48 horas antes da intervenção em casos de risco moderado de hemorragia e 48 a 72 horas em casos de alto risco. O dabigatrano deve ser descontinuado com pelo menos 72 horas de antecedência. No caso de disfunção renal, estes tempos devem ser prolongados. A medicação deve ser retomada assim que uma hemostasia correta for alcançada. Em procedimentos de risco moderado, será retomada 24 horas após a intervenção. Nas cirurgias de maior risco, será retomada 48 horas depois.

Yoshikawa *et al.*⁴¹ sugerem que a interrupção da terapia com DOAC não é necessária para extração de dentes. O procedimento cirúrgico deve ser realizado pelo menos 6 horas após a última dose do DOAC, com picos plasmáticos menores. A orientação vai de encontro à revisão sistemática realizada por Manfredini *et al.*³, onde observou-se que no caso de cirurgia de exodontia um dos protocolos mais adotados para reduzir o risco de sangramento foi realizar a cirurgia o mais longe possível da última administração, sem suspensão da droga. Em caso de procedimentos com alto risco de complicações hemorrágicas, as recomendações são de suspender a dose matinal do medicamento⁸.

Miller & Miller⁴⁴ encontraram variabilidade e inconsistência no protocolo implementado na decisão de continuar ou interromper temporariamente o uso de DOACs antes de procedimentos de cirurgia oral. Schmitt *et al.*⁵ afirmam que a maioria das pesquisas avalia hemorragia após instalação de implantes após algum tipo de alteração no esquema medicamentoso dos pacientes em uso de DOACs. Portanto, seu estudo de 2019 foi um dos primeiros prospectivos a incluir pacientes em DOACs submetidos a extrações dentárias e osteotomias sem interromper medicação. Dos 28 pacientes incluídos no grupo DOAC, ocorreu apenas um evento hemorrágico, controlável com medidas hemostáticas locais. A ressalva aqui foi de que as cirurgias foram agendadas pelo menos 5 horas após a ingestão da medicação. Porém, para intervenções maiores, a descontinuação deve ser considerada; a duração da interrupção geralmente depende da função renal e do risco esperado de hemorragia.

Com base na análise de dados de Nathwani & Wanis³⁶, a recomendação é de que a descontinuação dos NOACs não é necessária para extrações e procedimentos dentários não complicados/simples (onde o paciente tem função renal normal e há apenas um risco padrão de hemorragia). Em pacientes em que existe a preocupação de aumento da hemorragia intra ou pós-operatória, os DOACs podem ser descontinuados/atrasados na dose. Para intervenções cirúrgicas de alto risco, o tratamento deve ser adiado até que

a descontinuação tenha sido preparada e combinada de acordo com o cardiologista do paciente e com base em sua função renal (especialmente para casos de anestesia geral em que as extrações em estágios não são viáveis).

Com base nessas evidências limitadas, as diretrizes atuais estão voltadas para que, na maioria dos pacientes que estão a receber os DOACs e são submetidos a intervenções orais, não seja necessária nenhuma alteração no esquema anticoagulante, a lançar mão sempre de medidas hemostáticas locais adequadas para controlo de hemorragia^{7,22,32,35}. O que vai de encontro a revisão de Wahl³⁰, o qual concluiu que as evidências mostram não haver motivos para interrupção da terapia anticoagulante para cirurgias dentárias. A mensagem consistente é que, em geral, o risco para o paciente de alterar a dosagem de DOACs parece exceder o potencial de risco de sangramento após procedimentos dentários⁴³.

Ao avaliar sobre a questão de hemorragia em procedimentos cirúrgicos orais, também temos resultados distintos⁷. O que se vê de facto é que estudos recentes mostram resultados contraditórios. Por exemplo, que é alta a taxa de eventos de hemorragia oral em pacientes tratados com DOACs submetidos à extração dentária, com mais de 1 em cada 4 pacientes a relatar qualquer hemorragia. Porém, a maioria das pesquisas afirma que problemas com hemorragia são semelhantes e até mesmo menores com DOACs em comparação com AVKs, por isso são considerados seguros^{12,14,27,20,45}.

Na pesquisa de Müller *et al.*⁷, observou-se significativamente mais eventos de hemorragia tardia no grupo em uso de DOAC do que o grupo sem anticoagulação. Não foram encontradas diferenças entre os tipos de anticoagulantes utilizados neste estudo. Embora o momento da última dose da medicação não seja rotineiramente documentado, é possível que a hemorragia tardia possa estar relacionado ao reinício da terapia anticoagulante.

Johansson *et al.*²⁷, numa revisão sistemática extremamente atual, avaliaram DOACs na tendência a provocar hemorragia e complicações no pós-operatório. Nos resultados, perceberam que todos os pontos favoreceram estes quando comparados aos AVKs, especialmente hemorragia durante os primeiros 7 dias pós-operatórios, embora o risco de hemorragia pós-operatória tenha sido perceptível em ambos os grupos, mas todas foram controláveis.

Entretanto, há estudos que não encontraram diferença significativa no número de eventos de hemorragia pós-extração (definido como hemorragia com duração superior a 20 minutos) entre os grupos DOAC e AVK^{9,13,20}. O que notamos é que as recomendações de como proceder diante destes pacientes têm sido inconsistentes, o que pode levar a

decisões variadas para casos semelhantes²⁰. Além disso, as recomendações dificilmente fazem distinção entre DOACs¹¹. E esta questão também é de grande importância, pois no estudo de Inokoshi *et al.*⁴⁵ houve uma tendência de maior ocorrência de hemorragia pós-operatória após extrações dentárias em pacientes em uso de rivaroxabano do que em pacientes em uso de edoxabano ou dabigatrano.

Com relação às medidas de hemostasia local, foi identificada uma falta de trabalhos baseados em evidências também neste tópico¹⁵. E isso inclui também casos de cirurgias para implantes dentários⁸. Quando os procedimentos dentários são realizados sem a suspensão da medicação, a hemorragia é controlável com medidas convencionais de hemostasia²⁰.

Ao analisar acidentes tromboembólicos e hemorragia, quando há uma hemorragia esta é visível logo após o início e é frequentemente controlado por medidas locais simples. Isso é inconveniente para o paciente, mas é improvável que resulte em qualquer morbidade ou mortalidade¹³.

Se considerarmos dentro da Implantodontia, segundo Dawoud *et al.*⁸, ao avaliar a continuação de anticoagulantes no trans-operatório, os estudos demonstram um risco aumentado de complicações hemorrágicas; no entanto, a qualidade da evidência é baixa com risco de viés. Apesar do aumento do risco de hemorragia, dos 1.467 participantes, apenas dois participantes necessitaram de hospitalização devido à gravidade da hemorragia, dos quais um participante foi anticoagulado e o outro não. Todos os estudos que relataram complicações hemorrágicas foram tratados com medidas hemostáticas locais sem a necessidade de outras intervenções. Não havia dados suficientes para realizar uma metanálise significativa sobre se a pausa na anticoagulação reduz o risco de complicações hemorrágicas.

O uso de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico e ácido aminocapróico, provou uma melhor hemostasia³³. A questão é que a maioria dos estudos é relacionado aos AVKs, onde Moreno-Drada *et al.*⁴⁶, por exemplo, afirmam que o número de indivíduos em uso de anticoagulação com eventos hemorrágicos diminuiu com o uso de TXA em relação ao placebo quando foram realizados procedimentos orais. Mas não encontraram informações relacionadas aos DOACs. O mesmo ocorreu no estudo de Calcia *et al.*³¹, que diz que pequenas cirurgias orais podem ser realizadas com segurança em pacientes sob terapia antiplaquetária ou anticoagulante sem modificação do esquema medicamentoso e sempre utilizar medidas hemostáticas locais. Porém, o estudo foi voltado para outros anticoagulantes, que não os DOACs.

Em contrapartida, no estudo de Ockerman *et al.*⁶ não se observou redução no número de pacientes com hemorragia oral quando comparado o bochecho com TXA e o placebo. O TXA não reduziu a taxa de hemorragia durante o procedimento ou precoce após a extração, mas reduziu a hemorragia tardia e após múltiplas extrações dentárias. Este estudo, além de ser bastante atual, foi o primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego a avaliar hemorragia nos pacientes em uso de DOACs submetidos à extrações dentárias e a eficácia do uso do TXA. Apesar de permitir muitas informações, ainda assim, uma das limitações foi que os pacientes foram instruídos sobre quando reiniciar o DOAC, mas o momento exato da reingestão ficou a critério deles. Como resultado, houve uma dispersão no tempo de reinício, portanto não ficou claro o possível efeito disso na hemorragia após a extração dentária.

Como o TXA não é vendido como elixir oral em muitos países, a opção de utilizar o EACA, como falado anteriormente, pode ser útil para o controle da hemorragia após cirurgias orais em pacientes com doenças tromboembólicas²⁵. Porém, o que se vê na literatura atual é a ausência de estudos específicos em pacientes em terapia com DOACs. No estudo de Silva *et al.*²⁵, por exemplo, foi avaliada a eficácia local de forma positiva do EACA, porém em pacientes em uso de varfarina.

Entre outras alternativas, além dos meios já utilizados na rotina cirúrgica, temos um estudo que procurou avaliar a eficácia da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) após exodontias em pacientes anticoagulados. O L-PRF foi capaz de levar os pacientes apenas a hemorragias pós-operatórias tardias moderadas e limitadas, sem a necessidade de intervenção médica. No entanto, a prevalência de eventos hemorrágicos não é drasticamente reduzida se comparada com relato anterior sem o uso da mesma. Mais estudos são necessários para melhor estimar o papel deste derivado plaquetário⁴. Isso porque Mourão *et al.*¹⁵ observaram que, dentro das limitações do estudo, o PRF (Fibrina Rica em Plaquetas) é um agente hemostático natural que pode oferecer bons resultados no tratamento da hemorragia após extração dentária em pacientes a receber terapia com inibidores específicos do fator Xa.

Visto isso, ainda há necessidade de maiores evidências sobre qual regime hemostático deve ser preferido, pois essa informação ainda não pode ser extraída da literatura com exatidão³⁸. De qualquer forma, ao realizar procedimentos cirúrgicos orais em pacientes hipocoagulados, deve-se seguir todos os cuidados pré, trans e pós-operatórios no sentido de evitar maiores agressões aos tecidos orais e, consequentemente, episódios de hemorragia aumentados. Logo, deveríamos tentar realizar cirurgias atraumáticas, por vezes reduzir o tamanho do procedimento e dividir em

mais sessões, com menor tempo de exposição, e sem esquecer da hemostasia local, para evitar complicações.

V. CONCLUSÃO:

O número de pacientes tratados com DOACs e que necessitam de cirurgias orais será cada vez mais comum, porém há a necessidade de diretrizes práticas e mais estudos clínicos antes que uma estratégia definitiva de tratamento seja implementada. As evidências científicas encontradas até o momento para avaliar complicações hemorrágicas mostram que o risco é baixo e que a suspensão da medicação anticoagulante traz mais riscos aos pacientes, porém a imensa maioria das pesquisas contém limitações. Portanto, no presente momento, é necessária uma abordagem individualizada a fim de minimizar riscos e possíveis complicações, até que se tenha uma conduta mais consolidada.

VI. REFERÊNCIAS:

1. Buchbender M, Rößler F, Kesting MR, Frohwitter G, Adler W, Rau A. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a retrospective study comparing bridging with heparin versus unpaused vitamin K antagonist medication. *BMC Oral Health* 2021 Mar; 21(1): 96. PubMed; PMID: 33663474.
2. Rai S, Rattan V. Efficacy of feracrylum as topical hemostatic agent in therapeutically anticoagulated patients undergoing dental extraction: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2019 Dec; 18(4):579–583. Pubmed; PMID: 31624440.
3. Manfredini M, Poli PP, Creminelli L, Porro A, Maiorana C, Beretta M. Comparative risk of bleeding of anticoagulant therapy with vitamin K antagonists (VKAs) and with non-Vitamin K antagonists in patients undergoing dental surgery. *J Clinical Med.* 2021 Nov 25; 10(23): 5526. Pubmed; PMID: 34884228.
4. Berton F, Costantinides F, Stacchi C, Corradini A, Di Lenarda A, Di Lenarda R. Is L-PRF an effective hemostatic agent in single tooth extractions? A cohort study on VKA and DOAC patients. *Clin Oral Investig.* 2023 JAN 28. DOI:10.1007/s00784-023-04880-z. Pubmed; PMID: 36707441.
5. Schmitt CM, Rusche B, Clemm R, Neukam FW, Buchbender M. Management of anticoagulated patients in dentoalveolar surgery: a clinical comparative study. *Clin Oral Investig.* 2020 AUG; 24(8):2653-2662. Pubmed; PMID: 31713746.
6. Ockerman A, Miclotte I, Vanhaverbeke M, Vanassche T, Belmans A, Vanhove J, Meyns J, Nadjmi N, Hemelen JV, Winderickx P, Jacobs R, Politis C, Verhamme P. Tranexamic acid and bleeding in patients treated with non-vitamin K oral anticoagulants undergoing dental extraction: The EXTRACT-NOAC randomized clinical trial. *PLoS Med.* 2021 May 3; 18(5): e1003601. Pubmed; PMID: 33939696.
7. Müller M, Schlittler F, Schaller B, Nagler M, Exadaktylos AK, Sauter TC. Characteristics, treatment and outcome of bleeding after tooth extraction in patients on DOAC and phenprocoumon compared to non-anticoagulated patients—a retrospective study of emergency department consultations. *Clin Oral Investig.* 2019 May; 23 (5): 2273-2278. Pubmed; PMID: 30291493.
8. Dawoud BES, Kent S, Tabbenor O, George P, Dhanda J. Dental implants and risk of bleeding in patients on oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent.* 2021 Aug 25; 7 (82). Pubmed; PMID: 34430994.

9. Felix J, Chaban P, Ouanounou A. Dental management of patients undergoing antithrombotic therapy. *J Can Dent Assoc.* 2020 Dec; 86 (k17). Pubmed; PMID: 33326372.
10. Lombardi N, Varoni EM, Sorrentino D, Lodi G. International normalized ratio (INR) values in patients receiving oral vitamin K antagonists and undergoing oral surgery: A clinical audit. *Spec Care Dentist.* 2020 Jul;40(4):374-381. Pubmed; PMID: 32506575.
11. Radoi L, Hajage D, Giboin C, Maman L, Corti VM, Descroix V, Mahé I. Perioperative management of oral anticoagulated patients undergoing an oral, implant, or periodontal procedure: a survey of practices of members of two dental scientific societies, the PRADICO study. *Clin Oral investig.* 2019 Dec;23(12):4311-4323. Pubmed; PMID: 30887189.
12. Precht C, Demirel Y, Assaf AT, Pinnschmidt HO, Knipfer C, Hanken H, Friedrich RE, Wikner J. Perioperative management in patients with undergoing direct oral anticoagulant therapy in oral surgery – a multicentric questionnaire survey. *In Vivo.* 2019 May-Jun; 33(3): 855-862. Pubmed; PMID: 31028208.
13. Toole J, Mckenna G, Smyth J. Managing Patients at risk of Medication related complications requiring dental extractions in primary care. *Prim Dent J.* 2020 Sep;9(3):54-58. Pubmed; PMID: 32940591.
14. Bensi C, Belli S, Paradiso D, Lomurno G. Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Jul;47(7): 923-932. Pubmed; PMID: 29627150.
15. Mourão CFAB, Miron R, Machado RCM, Ghanaati S, ASlves GG, Maia MDC. Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Sep; 23(3): 381-386. Pubmed; PMID: 31102080.
16. Campos FHO, Ferreira LB, Romano MM, Moreira MS, Eduardo CP, Ramalho KM. Immediate laser-induced hemostasis in anticoagulated rats subjected to oral soft tissue surgery: a double-blind study. *Braz Oral Res.* 2018 Jun 7; 32:e56. Pubmed; PMID: 29898023.
17. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 May; 45(5): 618–630. Pubmed; PMID: 26774397.
18. Wang EHZ, Ye J, Turgeon R. Safety and efficacy of non–vitamin K oral anticoagulant use early after cardiac surgery: A systematic review. *Ann Pharmacother.* 2021 Dec; 55(12) 1525–1535. Pubmed; PMID: 33813916.

19. Johnston S. A study of the management of patients taking novel oral antiplatelet or direct oral anticoagulant medication undergoing dental surgery in a rural setting. *Dent J (Basel)*. 2015 Oct 6; 3(4): 102-110. Pubmed; PMID: 29567930.
20. Lanau N, Mareque J, Giner L, Zabalza M. Direct oral anticoagulants and its implications in dentistry. A review of literature. *J Clin Exp Dent*. 2017 Nov 1;9(11):e1346-54. Pubmed; PMID: 29302288.
21. Patel RB, Tassiopoulos AK. Anticoagulants and surgery: so many agents, so many taking them. *Adv Surg*. 2019 Sep; 53:235-251. Pubmed; PMID: 31327450.
22. Bajkin BV, Wahl MJ, Miller CS. Dental implant surgery and risk of bleeding in patients on antithrombotic medications: A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Nov;130(5): 522- 532. Pubmed; PMID: 32811791.
23. Andrade NK, Motta HRL, Bergamaschi CC, Oliveira LB, Guimarães CC, Araújo JO, Lopes LC. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants undergoing surgical procedures in dentistry: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2019 Aug 9; 10:886. Pubmed; PMID: 31447671.
24. Cocero N, Basso M, Grosso SM, Carossa S. Direct oral anticoagulants and medical comorbidities in patients needing dental extractions: management of the risk of bleeding. *Oral Maxillofac Surg*. 2019 Marc;77(3):463-470. Pubmed; PMID: 30347201.
25. Silva RV, Gadelha TB, Luiz RR, Torres SR. Intra-alveolar epsilon-aminocaproic acid for the control of post-extraction bleeding in anticoagulated patients: randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Sep; 47(9):1138-1144. Pubmed; PMID: 29602626.
26. Madeley E, Duane B. Oral anticoagulant therapy and tooth extraction, does the evidence support drug holidays? *BMC Oral Health*. 2016; 16: 81. *Evid Based Dent*. 2018 Jun;19(2):53-54. Pubmed; PMID: 29930372.
27. Johansson K, Gotrick B, Holst J, Tranæus S, Naimi-Akbar A. Impact of direct oral anticoagulants on bleeding tendency and postoperative complications in oral surgery: a systematic review of controlled studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023 Mar; 135(3): 333-346. Pubmed; PMID: 36100547.
28. Puia SA, Hilber EM, Blanco MG. Randomized clinical trial comparing three local hemostatic agents for dental extractions in patients under chronic anticoagulant therapy - a comparative study. *Ann Maxillofac Surg*. 2020 Jul-Dec; 10 (2): 292-296. Pubmed; PMID: 33708570.
29. Ahmed I, Younis M, Shah AA. Extraction in patients on oral anticoagulant therapy with and without stopping the drug: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2019 Dec;18(4):555–558. Pubmed; PMID: 31624436.

30. Whal MJ. The mythology of anticoagulation therapy interruption for dental surgery. *J Am Dent Assoc.* 2018 Jan;149(1):e1-e10. Pubmed; PMID: 29304913.
31. Calcia TBB, Oballe HJR, Silva AMO, Friedrich SP, Muniz FWMG. Is alteration in single drug anticoagulant/antiplatelet regimen necessary in patients who need minor oral surgery? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2021 Jun; 25(6):3369-3381. Pubmed; PMID: 33758999.
32. Yang JH, Chen HM, Kuo YS, Chiang CP. Management of patients taking antithrombotic drugs before dental surgery. *J Dent Sci.* 2020 Jun;15(2): 222-4. Pubmed; PMID: 32595905.
33. Serrano-Sánchez V, de Ramón JR, Yurrita LC, Checa IV, Ruiz CC, Helm A, Cabañas MJC, Cuenca VS. New horizons in anticoagulation: direct oral anticoagulants and their implications in oral surgery. *Med oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Sep 1; 22 (5): 601- 8. Pubmed; PMID: 28809374.
34. Martinez M, Tsakiris DA. Management of antithrombotic agents in oral surgery. *Dent J (Basel).* 2015 Oct 6; 3(4): 93-101. Pubmed; PMID: 29567929.
35. Manor Y, Peleg O, Mijiritsky E, Manor A, Reiter S. A retrospective analysis of dental implantation under anticoagulant treatment. *Clin Oral Investig.* 2021 Mar;25(3): 1001-1009. Pubmed; PMID: 32506326.
36. Nathwani S and Wanis C. Novel oral anticoagulants and exodontia: the evidence. *British Dental Journal.* 2017 Apr 21; 222 (8): 623-8. Pubmed; PMID: 28428567.
37. Beckerath OV, Kröger K, Santosa F, Nasef A, Kowall B, Stang A. Increasing use of anticoagulants in Germany and its impact on hospitalization for tooth extraction. *Hämostaseologie.* 2022 Jun; 42 (3):174-9. Pubmed; PMID: 34814217.
38. Römer P, Heimes D, Pabst A, Becker P, Thiem DGE, Kämmerer PW. Bleeding disorders in implant dentistry: a narrative review and a treatment guide. *Int J Implant Dent.* 2022 Apr 16; 8(1): 20. Pubmed; PMID: 35429255.
39. Koscielny J, Rutkauskaitė E, Sucker C, Heymann CV. How Do I reverse oral and parenteral anticoagulants? *Hämostaseologie.* 2020 Jun;40 (2):201–213. Pubmed; PMID: 32455460.
40. Kaplovitch E, Dounaevskaia V. Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc.* 2019 Jul;150(7): 602-608. Pubmed; PMID: 31109636.
41. Yoshikawa H, Yoshida M, Yasaka M, Yoshida H, Murasato Y, Fukunaga D, Shintani A, Okada Y. Safety of tooth extraction in patients receiving direct oral anticoagulant

- treatment versus warfarin: a prospective observation study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Aug; 48(8):1102-1108. Pubmed; PMID: 30745243.
42. Moia M, Squizzato A. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. *Intern Emerg Med*. 2019 Nov;14(8) :1233–1239. Pubmed; PMID: 31446606.
 43. Miller CS. A perspective on "The mythology of anticoagulation interruption for dental surgery. *J Am Dent Assoc*. 2018 Jan;149(1): 3-6. Pubmed; PMID: 29304909.
 44. Miller SG, Miller CS. Direct oral anticoagulants: a retrospective study of bleeding, behavior, and documentation. *Oral Dis*. 2018 Mar; 24(1-2): 243-248. Pubmed; PMID: 29480605.
 45. Inokoshi M, Kubota K, Yamaga E, Yeda K, Minakuchi S. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig*. 2021 Apr; 25(4):2363-2371. Pubmed; PMID: 32875384.
 46. Moreno-Drada JA, Abreu LG, Lino PA, Martins MAP, Pordeus IA, Abreu MHNG. Effectiveness of local hemostatic to prevent bleeding in dental patients on anticoagulation: A systematic review and network meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2021 Jul; 49(7):570-583. Pubmed; PMID: 33994071.