

TALITA GOMES BRAMBILLA

**O uso de drogas anticoagulantes e antiplaquetárias orais
em pacientes cirúrgico-ambulatoriais: revisão de
literatura**

ARAÇATUBA – SP

2010

TALITA GOMES BRAMBILLA

**O uso de drogas anticoagulantes e antiplaquetárias orais
em pacientes cirúrgico-ambulatoriais: revisão de
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia da
Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade
Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Orientadora: Prof.^a Daniela Ponzoni

Co-orientadora: Prof.^a Alessandra Marcondes Aranega

ARAÇATUBA – SP

2010

Dedicatória

A meus pais, Marcos e Lucia, com amor, carinho, admiração e gratidão, pela presença e apoio ao longo dos 4 anos da Graduação e durante o desenvolvimento e a elaboração deste trabalho.

Agradecimentos

A *Deus* que me deu o dom da vida e me abençoou para alcançar e vencer mais esta etapa em minha vida.

À *Faculdade de Odontologia de Araçatuba* – UNESP, na pessoa de seu diretor *Prof. Dr. Pedro Felício Estrada Bernabé*, pela oportunidade, suporte e acolhida durante o curso de graduação.

À minha orientadora *Prof.^a Daniela Ponzoni* e à minha co-orientadora *Prof.^a Alessandra Marcondes Aranega* por confiarem em mim para que eu desenvolvesse esse trabalho, que me proporcionou um maior conhecimento e contato com a área da pesquisa.

Aos amigos *Joel Ferreira Santiago Junior* e *Pâmela Letícia dos Santos*, que me ajudaram durante todo o período de execução do trabalho, me apoiando e tornando-o realmente viável.

Ao *Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada da Faculdade de Odontologia de Araçatuba* – UNESP, representado por todos os seus professores e funcionários.

Aos meus pais *Marcos e Lucia*, sempre presentes me dando força, carinho e amor e que me garantiram toda permanência durante o período da Graduação, priorizando sempre minha educação, sem medir esforços para que esse sonho pudesse ser concretizado. Amo vocês.

Aos meus *avós*, minhas *irmãs* e a toda minha *família*, pelas palavras e gestos de apoio e incentivo. Amo vocês

Ao meu namorado *Lucas*, por todo seu amor, apoio, companheirismo e imensa compreensão durante todo tempo. Amo você.

A todos meus *amigos* que sempre estiveram presentes com agradáveis companhias. Adoro todos vocês.

Epígrafe

Das Utopias

“Se as coisas são inatingíveis... ora!
não é motivo para não quere-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
a mágica presença das estrelas!”

Mário Quintana

Brambilla, TG. **O uso de drogas anticoagulantes e antiplaquetárias orais em pacientes cirúrgico-ambulatoriais: revisão de literatura.** *Trabalho de conclusão de curso.* Faculdade de Odontologia - Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2010.

Resumo

Os anticoagulantes orais (AOC) e antiagregantes plaquetários são drogas utilizadas para a prevenção de fenômenos tromboembólicos, como tromboembolismo pulmonar em pacientes com fibrilação atrial e/ou válvulas cardíacas, trombose e embolismo pulmonar, sendo considerados antagonistas da vitamina K. Os mais conhecidos e amplamente utilizados, a varfarina sódica que age inibindo ou antagonizando os fatores II, VII, IX e X da coagulação, dependentes da vitamina K e, das proteínas anticoagulantes C e S e, a aspirina que inibe a agregação plaquetária. Para pacientes odontológicos indicados a realização de procedimentos cirúrgicos eram solicitados a interromperem o uso dos anticoagulantes, até que o valor do INR se mantivesse \geq que 2.0, de modo a evitar hemorragias no trans e pós-operatório. No entanto, a interrupção do AOC pode causar a formação de um coágulo sanguíneo, levando a obstrução das vias sanguíneas. Sendo assim, tornava-se duvidoso a interrupção do medicamento para a realização de cirurgias de pequeno porte, em que medidas hemostáticas locais seriam suficientes para interromper o fluxo sanguíneo. Deste modo, o objetivo da revisão foi avaliar o risco de hemorragia local em pacientes usuários de AOC que são submetidos à procedimentos cirúrgicos, por meio de um levantamento bibliográfico realizado em estudos clínicos relevantes publicados entre 1990 e 2010,

pela base Medline/Pubmed. Nesta revisão de literatura concluiu – se, com base na evidência dos estudos relatados, que o benefício da prevenção de tromboembolismo supera o risco de hemorragia, assim sendo, recomenda-se manter a dose da terapia com anticoagulantes inalterada para pacientes submetidos à cirurgia oral menor e Implantodontia, trabalhando com níveis de INR terapêutico, e adotar medidas hemostáticas locais - como o de uso de antifibrinolíticos, gel, compressas. Além disto, uma técnica cirúrgica apurada deve ser realizada nestes pacientes. Com relação à cirurgia oral mais invasiva com um risco de hemorragia pode constituir uma necessidade de tratamento em conjunto com uma equipe médica.

Palavras-chave: Cirurgia bucal. Anticoagulantes. Hemostasia.

Brambilla, TG. **O uso de drogas anticoagulantes e antiplaquetárias orais em pacientes cirúrgico-ambulatoriais: revisão de literatura.** *Trabalho de conclusão de curso.* Faculdade de Odontologia - Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2010.

Abstract

Oral anticoagulants (AOC) and antiplatelet drugs are used for prevention of thromboembolic events such as pulmonary thromboembolism in patients with atrial fibrillation and / or heart valves, thrombosis and pulmonary embolism, it is considered vitamin K antagonists. The most known and widely used, warfarin sodium that acts by inhibiting or antagonizing factors II, VII, IX and X coagulation, vitamin K-dependent, and the anticoagulant proteins C and S, and aspirin that inhibits platelet aggregation. For dental patients indicated surgical procedures were asked to discontinue the use of anticoagulants, until the INR value remained ≥ 2.0 that in order to prevent bleeding during the surgery and postoperative. However, the interruption of the AOC can cause the formation of a blood clot leading to obstruction of the blood. Thus, it was doubtful whether the discontinuation of the drug to perform minor surgery, in which local hemostatic measures would be sufficient to stop blood flow. Thus the main purpose was to assess the risk of bleeding in patients using local AOC who undergo surgical procedures, through a literature review of relevant clinical trials published between 1990 and 2010, the Medline / Pubmed. In this literature review concluded, based on evidence from studies reported that the benefit of preventing thromboembolism outweighs the risk of bleeding, therefore, it is recommended to keep the dose of anticoagulant therapy unchanged for patients undergoing minor oral

surgery and Implant Dentistry, working with therapeutic INR levels, and adopt local hemostatic measures - such as the use of antifibrinolytic agents, gels, compresses. Moreover, an accurate surgical technique should be performed in these patients. With respect to oral surgery more invasive with a risk of bleeding may be a need for treatment in conjunction with a medical team.

Key words: Oral surgery. Anticoagulants. Hemostasis.

Sumário

1 Introdução	12
2 Proposição	16
3 Materiais e Método	17
4 Revisão de Literatura	18
4.1 Estudos Longitudinais, Randomizados e Casos Clínicos Controlados	19
4.2 Criança	23
4.3 Varfarina	24
4.4 Heparina	26
4.4.1 Heparina de Baixo Peso Molecular	26
4.5 Aspirina e AINES	28
4.6 Métodos Hemostáticos	30
4.7 Implantodontia	31
5 Discussão	34
6 Conclusão	39
7 Referências	40

1. Introdução

Os benefícios provenientes da utilização de medicamentos que alteram a hemostasia reduzindo o risco de eventos tromboembólicos estão comprovados na literatura (Madrid et al., 2009; Ferrieri et al., 2007; Aframian et al., 2007; Baglin et al., 2006; Bajkin et al., 2008; Bloomer et al., 2004; Bodner et al., 1998; Gagneja et al., 2007; Jimenez et al., 2007; Jhonson-Leong et al., 2002). Na prática clínica, as indicações terapêuticas com anticoagulantes tornam-se freqüentes, aumentando a ocorrência de pacientes usuários deste tipo de medicação nos consultórios odontológicos (Dantas et al., 2008).

Existem diversos medicamentos que são utilizados tradicionalmente pela medicina para inibir a coagulação sanguínea, antiinflamatórios não-esteroidais AINEs (Madan et al., 2007), varfarina sódica, heparina, heparina de baixo peso molecular (Johnson-Leong et al., 2002). Estes medicamentos são cada vez mais utilizados para pacientes com trombose venosa profunda, embolia pulmonar, prolapso mitral valvular com regurgitação, fibrilação atrial, cardiopatia reumática, ou de válvula cardíaca. Assim, como após oclusão vascular cerebral ou infarto do miocárdio (Jimenez et al., 2008; Gaspar et al., 1997; Souto et al., 1996).

Os anticoagulantes atuais consistem em dois medicamentos básicos: varfarina sódica e heparina. A heparina tem uma vida muito curta e, portanto, é geralmente administrada por infusão endovenosa contínua em curto prazo de uso; sua ação interfere no processo de trombina-antitrombina, conduzindo a formação de fibrina reduzida. Embora recentemente desenvolvida, a heparina de baixo peso molecular tem melhorado a farmacocinética e pode ser utilizada em regime de

ambulatório, devendo ser administrada sob estreita vigilância médica (Madrid et al., 2009).

O paciente submetido à terapia com anticoagulante deve ter uma atenção especial durante o seu tratamento odontológico-cirúrgico, devido à possibilidade de hemorragia. Assim se faz necessário avaliar criteriosamente as opções de tratamento. Questionou-se em virtude da possibilidade do sangramento, se a melhor escolha terapêutica representa (1) realizar a suspensão temporária dos anticoagulantes, (2) modificar a concentração do medicamento, reduzindo a dose terapêutica dias antes da intervenção, (3) a substituição do anticoagulante oral com o tratamento com heparina, ou ainda (4) não alterar a medicação do paciente (Aframian et al., 2007; Johnson-Leong et al., 2002; Al-Mubarak et al., 2007; Gagneja et al., 2008).

A literatura não descreve todos os casos de hemorragia grave pós – extração em pacientes com utilização da terapia de anticoagulante oral (Bajkin et al., 2009). No entanto, existem relatos de que casos de complicações tromboembólicas foram descritos após a interrupção do tratamento para uma cirurgia de extração dentária. Por outro lado, existe uma preocupação com hemorragias pós-cirúrgicas para pacientes que utilizam medicações anticoagulantes (Campbell et al., 2000).

Além disso, diversos antibióticos que são prescritos para a profilaxia, durante a extração dental, contra endocardite bacteriana, podem potencializar os efeitos da varfarina e do risco de hemorragia. Relatórios foram publicados sobre o potencial de antibióticos induzirem o sangramento em pacientes que tomavam varfarina após procedimentos de cirurgias de extração dentária (Wood et al., 1993).

A literatura descreve ainda casos de cirurgias orais de grande porte em que a utilização de heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi eficaz na profilaxia de

eventos tromboembólicos, quando eleito como procedimento de escolha a interrupção temporária do anticoagulante oral (Bajkin et al., 2009).

A ação dos OAT (anticoagulante oral) é monitorada em função do tempo de protrombina (PT), exame que mede o tempo necessário para coagulação do plasma citrato-tratado, após a adição de cálcio e tromboplastina. Devido ao fato de que a tromboplastina pode ser extraída de diferentes tecidos e ter diferentes níveis de sensibilidade, dificultaria a comparação dos resultados do teste de PT. A razão simples é extremamente variável, dependendo da sensibilidade dos reagentes utilizados, o que torna impossível estabelecer universalmente margens terapêuticas aplicáveis. Diante disso, em 1983 a Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziu o INR (Índice Normalizado Internacional), que é calculado através do índice de sensibilidade internacional (ISI) da tromboplastina utilizada. Assim, o $INR = (TP_{paciente} / TP_{controle})^{ISI}$ é a fórmula utilizada para padronizar PT, o que permite comparação, independentemente da tromboplastina utilizada pelos laboratórios diferentes e, garantir maior confiabilidade no monitoramento do tratamento OAC (Jimenez et al., 2008; Al-Mubarak et al., 2007; Salan et al., 2007; Aframian et al., 2007).

É importante ressaltar que as maiorias dos pacientes que precisam de terapia anticoagulante oral pertencem ao grupo de idade onde é alta a incidência de periodontite e outras doenças bucais (Al-Mubarak et al., 2007) e, pacientes candidatos à colocação de implantes osseointegráveis, que podem exigir intervenção cirúrgica e, portanto deve ser avaliado o risco de sangramento ou de tromboembolismo.

Sempre as possibilidades de tratamento procuram balancear os riscos e benefícios de cada escolha. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de

literatura baseada em estudos com relevância em evidência científica, a fim de esclarecer e proporcionar ao clínico um protocolo de atendimento para pacientes que serão submetidos a cirurgias orais, incluindo instalação de implantes osseointegráveis.

2. Proposição

O propósito deste estudo foi realizar uma revisão de literatura baseada em estudos de relevância, a fim de esclarecer e proporcionar ao clínico um protocolo de atendimento para pacientes que serão submetidos a cirurgias orais.

3. Materiais e Método

Para a identificação dos estudos incluídos ou considerados nesta revisão, foi realizada uma estratégia de busca detalhada para a base de dado Medline (Pubmed) 2010-1990. Foram utilizados como descritores: “anticoagulant”, dental implant”; “oral surgical procedures”; “blood coagulation disorders”; “mouth surgery”.

Os critérios de inclusão foram: estudos de revisão sistemática, meta-análise, casos controlados e randomizados, casos clínicos não randomizados e artigos de opinião, que abordavam o termo “O uso de drogas anticoagulantes e antiplaquetárias orais em pacientes cirúrgico-ambulatoriais”, foram excluídos estudos que não fossem do idioma Inglês.

De um total de 279 artigos, após uma análise, segundo o critério de inclusão e exclusão, foram selecionados 38. Os dados foram analisados, cruzados e debatidos para a realização da redação com os resultados concludentes.

4. Revisão de literatura

A terapia com anticoagulante oral busca reduzir a coagulabilidade do sangue evitando-se assim eventos tromboembólicos (Aframian et al., 2007; Baglin et al., 2006; Bodner et al., 1998), no entanto existem diferentes considerações para cirurgias orais, mediante a pacientes que utilizam anticoagulantes.

Isto resultou no desenvolvimento de vários protocolos: a interrupção temporária do tratamento; uma diminuição na dosagem do medicamento vários dias antes de uma extração dentária, para se obter uma dose subterapêutica ou Relação Normalizada Internacional (INR); existe também a possibilidade de substituição do medicamento com heparina; a continuação da terapia anticoagulante oral com ênfase na hemostasia local; nenhuma mudança no regime do tratamento sem hemostasia local; ou uma abordagem individualizada para cada paciente (Bajkin et al., 2009).

Alguns estudos têm descrito que para cirurgias odontológicas não há necessidade de interrupção da terapia com anticoagulantes orais, utilizando-se de auxílio de controle hemostático (Bajkin et al., 2009; Evans et al., 2002; Sacco et al., 2006; Al-Murabak et al., 2006; Salam et al., 2007; Aframian et al., 2007; Campbell et al., 2000). No entanto, há protocolos que recomendam a interrupção ou redução da terapia com anticoagulantes nos dias que antecederam a intervenção, a fim de assegurar níveis subterapêuticos INR (INR <2) em um curto período de tempo antes da operação (Jimenez et al., 2008).

Sendo assim, optou-se por estruturar esta revisão em tópicos pertinentes ao assunto.

4.1 Estudos Longitudinais, randomizados e casos clínicos controlados

Souto et al., (1996) realizaram um estudo prospectivo e randomizado onde se avaliaram 92 pacientes cronicamente tratados com acenocoumarol e, submetidos a cirurgias orais. Os autores concluíram que pacientes anticoagulados que se submeteram a cirurgia oral, mantiveram medicação, além do uso de ácido tranexâmico no local da cirurgia, e bochechos como agente anti-fibrinolítico por dois dias, tiveram um pós-operatório seguro, simples e menos problemático. Acrescentam ainda que o uso de heparina além de ser complexo e desconfortável ao paciente, é um fator de risco não controlável.

Bajdkin et al., (2009), realizaram um acompanhamento em 214 pacientes e, relatou que não houve necessidade de se modificar a terapia com heparina de baixo peso molecular em pacientes submetidos a pequenos procedimentos dentro - alveolares, embora esta abordagem pudesse ser usada em pacientes com grandes procedimentos cirúrgico oral. Na opinião dos autores a utilização de esponjas de colágeno reabsorvíveis exclusivamente, é bem sucedida quando utilizada como um hemostático local e, que a sutura traumatiza os tecidos moles e possibilita o acúmulo de restos alimentares, dificulta a higienização e age como corpo estranho, atrasando a cicatrização dos tecidos. Relata se ainda que a ocorrência de sangramento pós-operatório pode não estar associados ao uso dos AO, visto que a maioria das hemorragias ocorreram após extrações de dentes com periodontite severa, e que a hemorragia excessiva pode estar associada a um maior grau de inflamação local.

Além disto, Morimoto et al., (2008) em uma análise de acompanhamento de 270 pacientes que receberam varfarina somente e, 49 que recebiam varfarina associada a drogas antiplaquetárias, foram submetidos a cirurgias orais, sem redução da terapia tradicional de anti-trombose e, além disto, uma camada de celulose oxidada foi aplicada e suturada para a hemostasia local. Os autores concluíram que a hemostasia local pode ser obtida em muitos casos de extração dentária sob terapia de anticoagulantes orais com varfarina (INR < 3) e drogas antiplaquetárias e, que métodos hemostáticos podem ser utilizados com sucesso quando ocorre hemorragia pós-operatória. Concluíram também que a realização de cirurgias mantendo a terapia anticoagulante é válida, e que os seus estudos demonstraram que a redução ou descontinuação da terapia antitrombótica pode levar a episódios de trombose.

Outro estudo de relevância foi o realizado por Campbell et al., (2000) que analisaram a interrupção ou não de medicação anticoagulante em procedimentos de cirurgias dento – alveolares. Houve a interrupção do anticoagulante a 72-96 horas antes da cirurgia ou a utilização contínua. A perda de sangue foi medida por esponjas de pesagem utilizados nos procedimentos, e os grupos foram comparados. Observou-se que não houve diferença na perda de sangue detectado em nenhum dos grupos, controle ou experimental. Não houve complicações sangramento em nenhum paciente anticoagulado. Os autores concluíram que os dados sugerem que muitos pacientes podem com segurança submeter-se a procedimentos cirúrgicos orais ambulatorial de rotina sem alteração do regime terapêutico anticoagulante regular e sem intervenção médica adicional.

Em um estudo randomizado, realizado por Evans et al., (2002), analisou-se 52 pacientes (interrupção de varfarina) e 57 pacientes (tratamento contínuo) para

extrações dentárias. De acordo com os autores não houve diferenças significativas com relação a sangramento, afirmam ainda que a varfarina continuada sem interrupção quando o INR é 4.1, pode levar aumento do sangramento após extrações dentárias, mas não há evidências clínicas suficientes de aumento de sangramento significativo. Os autores sugerem ainda, que se a terapia antitrombótica for mantida adequadamente, a hemostasia pode ser suficientemente realizada na seqüência da extração apenas por medidas locais e, que quando interrompida há uma queda previsível do INR abaixo de 1.5, expondo o paciente ao risco de tromboembolismo.

Em um outro estudo de acompanhamento com 255 pacientes com INR menor ou igual a 5.5 submetidos à cirurgia de extração dentária sem interrupção de medicação anticoagulante, observou que 5 casos, 1.96% de complicações foram observadas. Os autores enfatizam a importância da gestão do pré-operatório do paciente para cirurgia oral que tomam anticoagulantes orais, alertando para uma análise dos riscos tromboembólicos e de sangramento, priorizam técnicas cirúrgicas atraumáticas, e um pós-operatório com instruções pertinentes que podem conduzir a resultados bem sucedidos com o mínimo de complicações. Na opinião dos autores, a avaliação pré-operatória para verificar o risco ao invés do valor de INR isoladamente parece ser um fator chave para a segurança e a previsibilidade dos procedimentos odontológicos em pacientes em uso de anticoagulantes orais (Ferrieri et al., 2007).

Malden et al., (2007) realizaram um estudo de acompanhamento em onde analisaram 71 pacientes que recebiam anticoagulantes. Houve um aumento significativo do INR no pós-operatório para o grupo todo. Análises posteriores mostraram também um aumento significativo do INR no pós-operatório para a

extração múltipla e, remoção cirúrgica foi a causa mais provável para o aumento em todo o grupo. Não houve aumento significativo entre homens e mulheres, aqueles que tomaram antibióticos no pré-operatório, e aqueles que não receberam antibióticos, ou aqueles que têm um único dente extraído. Houve uma associação entre o grau de intervenção cirúrgica e da probabilidade de anticoagulação a ser afetado. Pós-operatório e INR neste grupo devem ser cuidadosamente monitorizados.

Outro estudo de acompanhamento foi realizado por Al-Mubarak et al., (2007) em 214 pacientes que eram tratados com anticoagulante oral (varfarina), a fim de se analisar as consequências da suspensão temporária da varfarina e/ou sutura em sangramento e, o padrão da cicatrização nas extrações dentárias. Os autores observaram no estudo uma significativa correlação entre um aumento no nível de INR e ocorrência de sangramento e, concluíram que extrações dentais podem ser realizadas com segurança para os pacientes sobre anticoagulação desde que o nível de INR seja mantido $\leq 3,0$ e medidas eficazes de hemostasia local sejam administradas. Porém ressalta que para alguns autores extrações dentárias podem ser realizadas em pacientes usuários de varfarina com INR até 4,0 sem complicações hemorrágicas graves.

Sacco et al., (2007), através de uma análise randomizada de 131 pacientes tratados com anticoagulantes e, submetidos à cirurgia de extração dentária, analisou um grupo de pacientes que apresentavam um INR de 1.8 e, outro grupo sem redução de anticoagulantes um INR de 2.5 ou mais. Os autores relataram o uso de medidas simples para hemostasia local e, que não é necessário reduzir a dose de anticoagulante em pacientes submetidos a uma rotina de extração dentária. Em sua análise na literatura viu que no uso descontínuo da varfarina para procedimentos

cirúrgicos, 1% dos pacientes estudados apresentaram complicações, sendo que 4 deles foram a óbito devido a complicações tromboembólicas e outros 2 tiveram episódios de embolia, em contraste, em 2.400 casos de intervenções cirúrgicas em 950 pacientes sem a interrupção do medicamento, apenas 12 apresentaram hemorragia no pós-operatório.

Aframian et al., (2007), também relatam haver episódios documentados de eventos tromboembólicos quando a varfarina foi interrompida para um procedimento odontológico. Assim os autores concluíram que o risco de tromboembolismo supera o risco de hemorragia no pós-operatório (Aframian et al., 2007; Sacco et al., 2007; Salam et al., 2007).

4.2 Crianças

Crianças com prótese das válvulas cardíacas ou outros dispositivos mecânicos invasivos que possa afetar o fluxo de sangue diretamente, exigem medicação anticoagulante para a prevenção da trombose.

Gagneja et al., (2007) demonstraram em um caso clínico que a anticoagulação oral não precisa ser diminuída ou interrompida antes da extração de vários dentes decíduos cariados em uma criança (10 anos) em risco de tromboembolismo. Para prevenir a trombose da válvula protética e “stents”, o paciente recebia 4-6mg de varfarina sódica por dia e o ácido acetilsalisílico também foi prescrito na dose de 81mg por dia, INR de 2,5. Na necessidade de terapia antibiótica profilática o uso de clindamicina parece ser o agente antimicrobiano ideal

na opinião do autor, pois abrange as cepas de bactérias resistentes a penicilina e não possui indicativos da possibilidade de alterar o INR.

4.3 Varfarina

O tratamento contínuo com varfarina tem sido utilizado há décadas para diminuir o risco de tromboembolismo, podendo ser considerado como um dos medicamentos mais utilizados em alguns países (Aframian et al., 2007; Evans et al., 2002; Salam et al., 2007).

A varfarina é um antagonista da vitamina K e, atua inibindo a carboxilação pos-translacional dos resíduos de ácido glutâmico que são encontrados em vários sítios N-terminal de fatores de coagulação II, VII, IX e X. Ela também inibe a carboxilação do glutamato sobre o carbono amino-terminal da proteína C e S.

A Razão Normalizada Internacional (INR) é uma escala que permite avaliar o risco de tromboembolismo. O American College of Chest Physicians recomenda um tratamento para índice INR superior a 2,0 a 3,0 (Aframian et al., 2007).

Se a varfarina é interrompida, de acordo com a literatura para todos os pacientes existe o retorno da normalidade em 4 dias (Aframian et al., 2007; White et al., 1997).

Para Aframian et al., (2007), no entanto, existem evidências que sugerem um efeito rebote de hiper-coagulabilidade devido a ativação plaquetária pela produção de trombina se a varfarina é interrompida abruptamente.

De acordo com o mesmo autor, para pacientes com intervalo terapêutico INR de 3,5 ou abaixo, a terapia com varfarina não precisaria ser modificada ou interrompida para simples extrações dentárias. Em situações mais complicadas e invasivas para procedimentos cirúrgicos, deve se discutir com o médico a gestão do tratamento. No entanto, uma avaliação em conjunto com o médico em todos os casos é importante, uma vez que o benefício de impedir um episódio tromboembólico é superior ao risco de um episódio de sangramento significativo (Aframian et al., 2007).

Já para pacientes que apresentem o extremo superior da faixa terapêutica do INR (3.5), representa a existência de um risco de sangramento prolongado. Nestas circunstâncias o paciente deverá ser encaminhado para o médico para ajustes de dose em procedimento dentário invasivo.

Em procedimentos cirúrgicos pequenos, como extrações dentárias não complicadas, tipicamente a varfarina Sódica poderia ser descontinuada de 3 a 5 dias antes da cirurgia e retomada de 1 a 2 dias depois das extrações. Em algumas situações, dentistas preferem a manutenção da varfarina Sódica quando se tem níveis aceitáveis de INR de 3.0 a 4.0 e, ocasionalmente utiliza-se anti-fibrinolítico tópico, como por exemplo, ácido tranexâmico. Outros profissionais preferem descontinuar a varfarina sódica antes da cirurgia e normalizar o INR com heparina de baixo peso molecular (Bloomer et al., 2004).

Salam et al., (2007) realizou um estudo no total de 150 pacientes submetidos ao tratamento com anticoagulante (varfarina) que foram analisados antes e posteriormente a cirurgia de extrações dentárias. Os autores concluíram que pacientes tratados com varfarina com INR não superior a 4.0 e, que foram tratados

em ambiente hospitalar não apresentou sangramento pós-operatório, além disto, o sangramento não pode ser relacionado com a utilização de antibióticos.

Salam et al., (2007), ainda considera uma tendência em que pacientes mais velhos são mais propensos ao risco de hemorragia, se o uso da varfarina é mantido e, sugere ao clínico o acompanhamento desses pacientes com maior frequência.

4.4 Heparina

O tratamento com a heparina padrão geralmente envolve a infusão intravenosa sendo utilizado principalmente como um início rápido na técnica de gestão dos pacientes hospitalizados. As indicações para o uso da heparina incluem o tratamento de trombose venosa, embolia aguda, infarto do miocárdio, em pacientes submetidos à circulação extra-corpórea, cirurgia vascular, e processos percutâneos vascular coronariana e periférica (Owen et al., 2005; Aframian et al., 2007).

4.4.1 Heparina de Baixo Peso Molecular

Não existe ainda um consenso sobre o risco de procedimentos dentários invasivos em doentes sob tratamento com heparina de baixo peso molecular (Aframian et al., 2007)

O desenvolvimento de HBPM (heparina de baixo peso molecular) pode afetar a maneira de dentistas gerirem os seus pacientes que estão recebendo anticoagulantes e que exigem a suspensão do medicamento e anticoagulação adicional enquanto aguardam INR voltar a níveis aceitáveis. Sugere-se que o uso da heparina de baixo peso molecular é muito mais conveniente para o paciente e mais rentável que o uso de heparina não fracionada devido sua exigência de internação (Jhonson-Leong et al., 2002).

A HBPM age por ligação com a antitrombina, indiretamente, inibindo a conversão mediada da protrombina em trombina e a conversão do fibrinogênio em fibrina, impedindo a formação de coágulos.

As heparinas de baixo peso molecular são formuladas a partir de agentes de despolimerização química ou enzimática de heparina não fracionada em fragmentos de baixo peso molecular. Têm sido utilizadas para prevenção de trombose venosa, AVC e embolia pulmonar. Além disso, eles são usados para tratar angina instável, ou infartos e profilaxia de embolia antes de grandes cirurgias ortopédicas e abdominais. Mais recentemente, têm sido usadas como um substituto para o varfarina em procedimentos odontológicos. Como alternativa à heparina não fracionada, a heparina de baixo peso molecular tem auxiliado a anticoagulação com êxito, pois exige pouco acompanhamento, e reduz a duração e o custo de internações para procedimentos odontológicos (Johnson-Leong et al., 2002; Bloomer et al., 2004).

Já para Pettinger et al., (2007), através de um estudo da heparina de baixo peso molecular, concluíram que essa terapia era provável desnecessária em todos os casos analisados. Este medicamento poderia ser considerado inadequado, uma vez que apresenta alto custo para cada procedimento de extração (US\$ 600,00).

Relata-se ainda que, a heparina de baixo peso molecular foi usada efetivamente para profilaxia de complicações de tromboembolismo durante intervenções orais depois da interrupção da terapia de anticoagulação oral (Jhonson-Leong et al., 2002).

Badjkin et al., (2009), relatam ainda a utilização da terapia com heparina de baixo peso molecular como protocolo para cirurgias orais de relativa extensão.

4.5 Aspirina e AINEs

A aspirina é o fármaco mais comumente usado para prevenção e ação terapêutica de isquemias vasculares (Brennan et al., 2007; Madan et al., 2005), também é indicada em outras condições, tais como doenças inflamatórias articulares (Aframian et al., 2007). Recomenda – se que em doses terapêuticas baixas (100mg por dia ou menos), não deve ser interrompida para procedimentos odontológicos ambulatoriais (Madan et al., 2005). Quando em sangramento trans ou pós-operatório, métodos hemostáticos geralmente são eficazes. Existem relatos que a utilização de aspirina para controle de dor em pacientes operados que utilizam medicação anticoagulante está contra-indicada e este cuidado estende aos AINEs, devido o risco de sangramento. (Aframian et al., 2007).

Brennan et al., (2007) relatam o benefício da utilização de aspirina no tratamento de pacientes com risco de infarto, tromboembolismo, no entanto expõe também o aumento do risco de sangramento gastrointestinal e hemorragias.

Os autores ainda afirmam que a aspirina continua sendo o padrão ouro para a prevenção de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e vascular

morte entre os pacientes de alto risco. No consultório odontológico, uma dose baixa de aspirina pode resultar no aumento do número de sítios periodontais que sangram em sondagem, no entanto, tem um impacto mínimo sobre o conjunto e a duração do sangramento. Por isso, recomendam continuar em baixas doses a terapia com aspirina para rotina de extrações dentárias, salvo se circunstâncias atenuantes específicas existirem. Em tais casos, a suspensão deve ser limitada a 3 dias ou menos como o risco aumentado de eventos de tromboembolismo quando a interrupção está entre 4 a 30 dias.

Madan et al., (2005), realizaram um estudo com 51 pacientes submetidos a cirurgia oral e cirurgia de instalação de implantes sem interrupção a medicação de aspirina (75mg a 100mg/dia), os autores observaram que não houve sangramento excessivo no intra-operatório, com exceção de um caso e, que não houve sangramento em nenhum caso no pós-operatório, assim acredita que a maioria dos pequenos procedimentos de cirurgia oral pode ser realizado com segurança, sem interromper o regime em baixas doses de aspirina em longo prazo. No relato de sangramento excessivo no intra-operatório, o autor afirma ter sido em uma cirurgia de terceiro molar. No entanto, acredita-se que a hemorragia pode ter sido causada pelo rompimento de vasos provenientes do sistema vascular alveolar inferior. Esse sangramento foi controlado por meio de gaze embebida em 1% de solução de feracry (Hemolok).

Naclério-Homem et al., (2009) relatam a administração de cetoprofeno 50mg (27 pacientes) ou 25mg de diclofenaco potássico (24 pacientes) no pré e pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares. Os pacientes receberam a medicação 8 horas prévia e continuaram 5 dias posteriores a cirurgia.

Os autores sugerem que a segurança do cetoprofeno e diclofenaco de potássio é comparável ao seu efeito anticoagulante.

4.6 Métodos hemostáticos

O ácido tranexâmico usado como enxaguatório bucal tem sido demonstrado para evitar o sangramento após a cirurgia oral em pacientes que estão ingerindo anticoagulantes por inibição do plasminogênio e fibrinólise, agindo como um agente estabilizador de coágulo (Evans et al., 2002).

A literatura aponta que a utilização de ácido tranexâmico a 4.8 % no pós-operatório como bochecho durante dois dias é benéfico para facilitar a hemostasia após procedimentos simples de cirurgia oral. Existem outros agentes hemostáticos que também podem contribuir, incluindo esponja de gelatina, cola de fibrina, oxidado de celulose e o ácido epsilon-amino caprótico (EACA) que também pode ser utilizado na lavagem da boca (Aframian et al., 2007).

Diferentes protocolos também existem para o pós-cirúrgico, na gestão dos pacientes em uso dos anticoagulantes orais. Alguns autores sugerem que enxaguatórios bucais com ácido tranexâmico poderia ajudar no pós-operatório (Carter et al., 2003; Johnson-Leong et al., 2002). Gaspar et al., (1997), realizou um acompanhamento de 47 pacientes submetidos à cirurgia oral que receberam solução de bochecho de ácido tranexâmico, pós-cirurgia. Em um grupo de 15 pacientes o uso de anticoagulantes foi reduzido e, em outro grupo de 32 pacientes não houve modificação na terapia com anticoagulante. Os autores observaram que

não houve diferenças entre os dois grupos para a incidência de sangramento após a cirurgia. Concluem ainda que, a combinação de antifibrinolítico e um agente hemostático local é efetiva na prevenção de sangramento pós-operatório em cirurgias orais em pacientes tratados com anticoagulantes.

No entanto Ferrieri et al., (2007), acreditam que esta recomendação deve ser evitada porque existe maior risco de dissolução do coágulo de sangue causado pelos vórtices produzidos na lavagem e isto pode ser mais prejudicial, quando comparada à vantagem obtida pelo uso de ácido tranexâmico, sugerindo em caso de hemorragia a compressão com gaze embebida em solução salina ou ácido tranexâmico. Normalmente essas medidas parecem ser suficientes para alcançar a estabilização da ferida.

4.7 Implantodontia

Madrid et al., (2009), realizaram uma revisão sistemática para estabelecer o risco (tromboembolismo e sangramento) para pacientes que utilizam medicamentos anticoagulantes que serão submetidos à cirurgia de implantes dentários. Através de uma revisão de 1966 a 2008, selecionou-se 19 estudos. Os resultados desta revisão sistemática revelam ser homogêneos, relatando pequenos sangramentos em poucos pacientes, sem diferença significativa entre os pacientes que recebem anticoagulantes orais e continuaram com antagonistas da vitamina K contra os pacientes que interromperam o medicamento antes da cirurgia. Estes eventos de sangramento pós-operatório foram controlados com eficácia apenas com medidas

locais de hemostasia, como bochechos de ácido tranexâmico, esponjas de gelatina e aplicação gazes de celulose. Com relação à hemorragia pós-operatória não se correlacionou com a razão normalizada internacional (INR) e, em nenhum dos estudos foi relatado um evento tromboembólico. Os pacientes que recebem anticoagulantes orais (INR 2-4) que não interromperam a medicação não têm um risco significativamente maior de hemorragia pós-operatória do que os pacientes controles, ou ainda não têm um maior risco de hemorragia pós-operatória do que pacientes que interrompem a medicação. Em pacientes com INR entre 2 e 4, sem a interrupção da medicação, agentes hemostáticos tópicos foram eficazes na prevenção de hemorragia pós-operatória.

A descontinuação dos anticoagulantes não é recomendada para a cirurgia oral menor, como extração dentária única ou a colocação de implantes, desde que tal não implique em enxerto ósseo autógeno, retalhos extensos ou preparações de osteotomia prorrogadas fora do envelope ósseo. Evidências não suportam a hipótese de que a colocação de implante dentário em pacientes sob anticoagulação oral é contra-indicada (Madrid et al., 2009).

De acordo com Scully et al., (2007) a instalação de implantes pode ser comparável, em termos de trauma cirúrgico, à extração de três dentes, desde que esse procedimento não envolva a colheita de enxerto ósseo autógeno, o aumento de retalhos extensos ou colocação de implantes em locais onde há um risco durante a osteotomia.

Ferrieri et al., (2007), relata que em uma cirurgia para colocação de 7 implantes mandibulares intraforaminal em 3 pacientes não houve nenhuma complicação no trans-cirúrgico e no pós-cirúrgico e, que as próteses instaladas seis

meses após a colocação do implante foram funcionais e rodeadas por tecidos saudáveis após 18, 20 e 25 meses a partir da inserção.

5. Discussão

Os exames pré-operatórios nos pacientes que recebem terapia com anticoagulantes devem ser detalhados. Alguns pacientes são particularmente sensíveis aos anticoagulantes orais e, para estas pessoas, pequenos aumentos na dose, a interrupção ou a introdução e interação de medicamentos, plantas medicinais e determinados alimentos podem causar mudanças significativas no efeito anticoagulante.

Anticoagulantes interagem com uma grande variedade de outros medicamentos comumente prescritos, por exemplo, antibióticos e analgésicos. A maioria das interações de drogas resulta em um aumento do efeito anticoagulante. Os pacientes que tomam anticoagulantes devem ser conscientes dos riscos de tomar outros medicamentos prescritos ou comprados e certos alimentos (Baglin et al., 2006).

Especialistas no assunto sugerem que os valores INR devem ser obtidos dentro de 24 horas antes do procedimento odontológico (Aframian et al., 2007). Situações de prolongado sangramento ou pós-operatório com hemorragias representa um fenômeno raro e que raramente necessita de medidas adicionais as locais. Deve-se nestas situações corrigir pela transfusão de plasma fresco congelado, que contém todas as proteínas de coagulação, incluindo-se fatores II, VII, IX, e X (Owen et al., 2005).

De acordo com a literatura as recomendações para cuidados do paciente que utilizam varfarina não se faz necessário a interrupção do tratamento quando submetidos a procedimentos cirúrgicos. A American Heart Association and American College of Cardiology, declara que para os pacientes submetidos a

procedimentos odontológicos, o bochecho com ácido tranexâmico ou EACA pode ser aplicado sem interrupção da terapia anticoagulante (Hirsch et al., 2003).

Com relação à utilização de agentes hemostáticos locais, não existe um consenso de sua previsibilidade, geralmente significa o uso de agentes hemostáticos locais como celulose oxidada regenerada, gelatina absorvível ou esponjas de colágeno, e cola de fibrina, com sutura do ferimento. Nenhum destes agentes tem mostrado uma vantagem em ser usados (Bajdkin et al., 2009), no entanto, existem relatos do benefício da utilização de antifibrólíticos sob a forma de enxaguatório na prevenção de sangramento após exodontias (Carter et al., 2003).

O sangramento pós-operatório pode ser controlado com compressão, gelatina absorvível, sutura e anestésico local com epinefrina. A vasoconstrição, efeito da adrenalina pode ser importante no controle do sangramento. A dose de adrenalina nunca deve exceder 0,4mg (Bloomer et al., 2004).

De acordo com a literatura em procedimentos cirúrgicos orais, tais como extração dentária, é seguro não modificar o tratamento para um nível de INR menor ou igual a 4.0, utilizando-se também de medidas hemostáticas locais (Bajdkin et al., 2009). De acordo com Campbell et al., (2000) para um nível de INR de 2.0 - 3.0 podem-se realizar cirurgias orais menores sem necessidade de modificações no tratamento. Evans et al., (2002), demonstram que extrações dentárias podem ser feitas com segurança em ambiente hospitalar sem interromper o tratamento com varfarina, quando o INR é 4.1. Ressalta-se ainda, que o custo e a inconveniência de se referir a um paciente hospitalar para fazer extrações dentárias, só se justifica se existe um benefício substancial para o paciente.

De acordo com Bodner et al., (1998), no passado existia um dilema: controlar a hemorragia ou tromboembolismo, qual destes dois graves riscos deve determinar

o tratamento de escolha? Pesquisas recentes demonstram a tendência de se manter a terapêutica do tratamento e manter o controle do sangramento através da utilização de uma modalidade local, como selante de fibrina ou de um agente antifibrinolítico (Jimenez et al., 2008). Ward et al., (2007), afirmam que existe uma falta de uniformidade relativa à terapia de varfarina e cirurgia dentoalveolar. Nenhum estudo envolveria um número significativo de procedimentos de risco de moderado/alto para prover apoio em evidência-baseada em segurança com manutenção de INR terapêutico.

O uso da terapia antifibrinolítica local, tais como bochechos de ácido tranexâmico após a cirurgia oral, foi relatado para ser eficaz em pacientes em uso de anticoagulantes oral (Bodner et al., 1998; Johnson-Leong et al., 2002; Sacco et al., 2007). Esta modalidade de tratamento é uma tentativa de reduzir a quantidade de fibrina e, conseqüentemente, a incidência de sangramento pós-operatório. É concebível que o enxaguatório bucal pode ter um efeito apenas sobre o coágulo superficial e não sobre o sangramento da profundidade de tomada, uma área do coágulo pode não ser acessível para o enxaguatório (Bodner et al., 1998).

Não existe na literatura um consenso se o número de dentes extraídos poderia resultar em aumento de hemorragias e sangramento em pacientes que utilizam anticoagulantes (Evans et al., 2002).

Quanto à técnica cirúrgica, recomenda que uma abordagem atraumática (Evans et al., 2002; Ferrieri et al., 2007) seja tomada nestes pacientes. Sugere-se que um retalho subperiosteal pode ser realizado para minimizar a tensão do retalho. Quando possível pode-se seccionar os dentes a fim de facilitar a extração e, quando a osteotomia for necessária, uma quantidade mínima de tecido ósseo deve ser removido, permitindo assim a preservação das paredes ósseas, contribuindo para a

estabilização do coágulo de sangue. Além disto, Ferrieri et al., (2007), recomenda uma curetagem cuidadosa de tecidos de granulação pós extração, sendo considerado um ponto-chave para minimizar o sangramento pós-operatório.

Quando um coágulo de sangue estável não forma, pode-se utilizar uma gaze embebida com ácido tranexâmico pressionado sobre a ferida antes de sutura (Ferrieri et al., 2007). No entanto, outros autores recomendam um padrão de irrigação de ácido tranexâmico nos alvéolos da extração e a utilização de, por exemplo, cola de fibrina, celulose oxidada (Evans et al., 2002), ou esponjas gelatina (Morimoto et al., 2008), para ajudar a formação de coágulos de sangue antes sutura.

Existe ainda outra relação importante, vários medicamentos possuem o potencial de alterar, ou ainda potencializar a ação da varfarina sódica como é o caso da penicilina, eritromicina, cefalosporinas e AINEs (Johnson-Leong et al., 2002). Como os pacientes com válvulas cardíacas protéticas exigem agentes anti-infecciosos antes da operação para a prevenção de endocardites infecciosa, é teoricamente possível aumentar a base de INR usado pela American Heart Association com amoxicilina com ampicilina ou cefalosporinas. (Gagneja et al., 2007). Diferentemente disso, Evans et al., (2002) relataram, que não há uma ligação entre o uso de antibióticos profiláticos e o aumento de sangramento. Já clindamicina parece ser o agente antimicrobiano ideal para administrar o pré-operatório, sem o receio de aumento da INR, em especial para aqueles pacientes que podem apresentar cepas de bactérias resistentes por causa de uma história recente da terapêutica antimicrobiana com penicilina (Gagneja et al., 2007).

De acordo com Madrid et al., (2009), analgésicos, aspirina e outros agentes anti-inflamatórios não-esteróides podem prolongar significativamente o tempo de sangramento impedindo a agregação plaquetária e aumentando assim a atividade

da varfarina. Antibióticos, tais como a eritromicina, claritromicina ou metronidazol são capazes de aumentar o efeito anticoagulante da varfarina.

A colocação de adesivos de fibrina, celulose oxidada e esponjas de gelatina na cavidade dentária também têm sido sugerida para ajudar a formação do coágulo antes da sutura (Aframian et al., 2007; Ferrieri et al., 2007; Jimenez et al., 2008; Sacco et al., 2007). Malmquist et al., (2008), através de um estudo controlado de pacientes submetidos a terapia com anticoagulantes, que realizaram cirurgias orais, recebendo uma membrana HemCon Dental Dressing, comprovaram ser um dispositivo hemostático clinicamente eficaz que atua significativamente no tempo de sangramento após procedimentos de cirurgia oral para todos os pacientes, incluindo os pacientes que tomavam anticoagulantes. Os pacientes que recebem a membrana melhoraram a cicatrização das feridas cirúrgicas em comparação com aqueles do grupo controle.

Nesse sentido, a redução do sangramento nesses pacientes pode ser facilitada por uma diminuição da inflamação do tecido e irritação (bochecho com clorexidina, higiene oral e remoção de tártaro), antes extração e uma técnica cirúrgica cuidadosa, com profunda curetagem para remover tecido de granulação, seguida por compressão da ferida, e compressão com curativos impregnados com ácido tranexâmico (Jimenez et al., 2008; Sacco et al., 2007). Quando tais medidas forem insuficientes e o efeito anticoagulante tiver que ser suprimido, isto pode ser feito por administração de vitamina K. Neste sentido, a administração intravenosa provoca efeitos mais rápidos do que a via oral, dose recomendada é 5 a 10mg. O uso de concentrados protrombina de plasma fresco congelado é reservados para os casos de sangramento importante (Jimenez et al., 2008).

6. Conclusão

Com base na evidência dos estudos relatados pode-se afirmar que o benefício da prevenção de tromboembolismo supera o risco de hemorragia, assim sendo, recomenda-se manter a dose da terapia com anticoagulantes inalterada para pacientes submetidos à cirurgia oral menor e Implantodontia, trabalhando com níveis de INR terapêutico e adotando medidas hemostáticas locais - como o de uso de antifibrinolíticos, gel, compressas. Além disto, uma técnica cirúrgica apurada deve ser realizada nestes pacientes. Com relação à cirurgia oral mais invasiva, com risco de hemorragia pode constituir uma necessidade de tratamento em conjunto com uma equipe médica.

7. Referências

1. AFRAMIAN, D.J.; LALLA, R.V.; PETERSON, D.E. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* San Juan, Puerto Rico; v.103, n.3, p.S45.e1-11. 2007 Mar.
2. AL-MUBARAK, S.; AL-ALI, N.; ABOU-RASS, M.; AL-SOHAIL, A.; ROBERT, A.; AL-ZOMAN, K.; AL-SUWYED, A.; CIANCIO, S. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *British Dental Journal.* New York, USA. v.203, n.E15; p.1-5. 2007 Mar.
3. BAGLIN, T.P.; COUSINS, D.; KEELING, D.M.; PERRY, D.J.; WATSON, H.G. Safety indicators for inpatient and outpatient oral anticoagulant care: [corrected] Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency. *British Journal of Haematology.* London, UK. v.136, n.1, p.26-29. 2006 Nov.
4. BAJKIN, B.V.; POPOVIC, S.L.; SELAKOVIC, S.D. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. *J Oral Maxillofac Surg.* Novi Sad, Serbia. v.67, n.5, p.990-995. 2009 May.
5. BLOOMER, C.R. Excessive Hemorrhage After Dental Extractions Using Low-Molecular-Weight Heparin (Lovenox) Anticoagulation Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* Abilene, TX. n.62, p.101-103. 2004.
6. BODNER, L.; WEINSTEIN, J.M.; BAUMGARTEN, A.K. Efficacy of fibrin sealant in patients on various levels of oral anticoagulant undergoing oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v.86, n.4, p.421-424. 1998 Oct.
7. BRENNAN, M.T.; WYNN, R.L.; MILLER, C.S. Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v.104, n.3, p.316-323. 2007 Sep.
8. CAMPBELL, J.H.; ALVARADO, F.; MURRAY, R.A. Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg.* Indianapolis, IN. v.58, n.2, p.131-5. 2000 Feb.

9. CARTER, G.; GOSS, A. Tranexamic acid mouthwash: a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* v.32, p.504. 2003.
10. EVANS, I.L.; SAYERS, M.S.; GIBBONS, A.J.; PRICE, G.; SNOOKS, H.; SUGAR, A.W. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* Swansea, UK. v.40, n.3, p.248-52. 2002 Jun.
11. FERRIERI, G.B; CASTIGLIONI, S; CARMAGNOLA, D; CARGNEL, M; STROHMENGER, L; ABATI, S. Oral Surgery in Patients on Anticoagulant Treatment Without Therapy Interruption. *J Oral Maxillofac Surg.* Milano, Italy. v.65, p.1149-1154. 2007.
12. GAGNEJA, M.; GAGNEJA, P.; STEELMAN, R.; SHAUGHNESSY, R.; JOHANNES, P.W. Oral surgery in a child with a prosthetic aortic valve and pulmonary artery stent at risk for thromboembolism. *J Clin Pediatr Dent.* Oregon. v.32, n.2/2007, p.151-153. 2008.
13. GASPAR, R.; BRENNER, B.; ARDEKIAN, L.; PELED, M.; LAUFER, D. Use of tranexamic acid mouthwash to prevent postoperative bleeding in oral surgery patients on oral anticoagulant medication. *Quintessence Int.* Haifa, ISRAEL. v.28, n.6, p.375-379. 1997 Jun.
14. HIRSH, J.; FUSTER, V.; ANSELL, J.; HALPERIN, J.L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol.* v.41, n.9, p.1633-1652. 2003.
15. JIMÉNEZ, Y.; POVEDA, R.; GAVALDÁ, C.; MARGAIX, M.; SARRIÓN, G. An update on the management of anticoagulated patients programmed for dental extractions and surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Valencia, Spain. v.13, n.3, p.E176-179. 2008 Mar.
16. JOHNSON-LEONG, C.; RADA, R.E. The use of low-molecular-weight heparins in outpatient oral surgery for patients receiving anticoagulation therapy. *J Am Dent Assoc.* v.133, n.8, p.1083-1087. 2002 Aug.
17. KIRTANE, A.J.; RAHMAN, A.M.; MARTINEZCLARK, P.; JEREMIAS, A.; SETO, T.B.; MANNING, W.J. Adherence to American College of

- Cardiology/American Heart Association guidelines for the management of anticoagulation in patients with mechanical valves undergoing elective outpatient procedures. *Am J Cardiol.* Honolulu, Hawaii. v.15, n.97(6), p.891-893. 2006 Feb.
18. LAPECORELLA, M.; NAPOLITANO, M.; BERNARDI, F.; PINOTTI, M.; SBRIGHI, P.S.; MARCHETTI, G.; CANELLA, A.; CARUSO, P.; ORECCHIONI, A.; MARIANI, G. Effective hemostasis during minor surgery in a case of hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. *Clin Appl Thromb Hemost.* L'Aquila, Italy. v.16, n.2, p.221-223. 2010 Apr.
 19. MADAN, G.A.; MADAN, S.G.; MADAN, G.; MADAN, A.D. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* Ahmedabad, India. v.63, n.9, p.1262-1265. 2005 Sep.
 20. MADRID, C.; SANZ, M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* Madrid, Spain. v.20, n.4, p.96-106. 2009 Sep.
 21. MALDEN, N.J.; SANTINI, A.; MATHER, C.I.; GARDNER, A. Minor oral surgery and interference with anticoagulation in patients taking warfarin: a retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* Edinburgh, UK. v.45, n.8, p.645-647. 2007 Dec.
 22. MALMQUIST, J.P.; CLEMENS, S.C.; OIEN, H.J.; WILSON, S.L. Hemostasis of oral surgery wounds with the HemCon Dental Dressing. *J Oral Maxillofac Surg.* Portland. v.66, n.6, p.1177-1183. 2008 Jun.
 23. MARTEL, N.; LEE, J.; WELLS, P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Hemostasis, Thrombosis, and Vascular Biology* . v.106, n.8, p.2710-2715. 2005 Oct.
 24. MORIMOTO, Y.; NIWA, H.; MINEMATSU, K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral antithrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* Osaka, Japan. v.66, n.1, p.51-57. 2008 Jan.
 25. MORRIS, TA; CASTREJON, S; DEVENDRA,G; GAMST, AC. No Difference in Risk for Thrombocytopenia During Treatment of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis With Either Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin: A Metaanalysis. *Chest.* v.132, p.1131–1139. 2007.

26. NACLÉRIO-HOMEM, M.G.; DEBONI, M.C.; RAPOPORT, A.; CHIN, V.K. Effects of ketoprofen and diclofenac potassium on blood coagulation tests after removal of third molars. *Quintessence Int.* São Paulo, Brasil. v.40, n.4, p.321-325. 2009 Apr.
27. OWENS, C.D.; BELKIN, M. Thrombosis and coagulation: operative management of the anticoagulated patient. *Surg Clin North Am.* V.85, n.6, p.1179-89, x. 2005.
28. PETTINGER, T.K.; OWENS, C.T. Use of low-molecular-weight heparin during dental extractions in a medicaid population. *J Manag Care Pharm.* Pocatello, ID. v.13, n.1, p.53-58. 2007 Jan-Feb.
29. POTOTSKY, M; AMENÁBAR, J.M. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *Journal of oral science.* Curitiba, PR, Brazil.; v.49, n.4, p.253-258. 2007.
30. PUNJABI, A.P.; PLAISIER, B.R.; HAUG, R.H.; MALANGONI, M.A. Diagnosis and management of blunt carotid artery injury in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* Cleveland, OH. v.55, n.12, p.1388-95. 1997 Dec.
31. SACCO, R.; SACCO, M.; CARPENEDO, M.; MANNUCCI, P.M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v.104, n.1, p.e18-21. 2007 Jul.
32. SALAM, S.; YUSUF, H.; MILOSEVIC, A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* v.45, n.6, p.463-466. 2007 Sep.
33. SJÄLANDER, A.; FRIBERG, B.; SVENSSON, P.; STIGENDAL, L.; LETHAGEN, S. Menorrhagia and minor bleeding symptoms in women on oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis.* v.24, n.1, p.39-41. 2007 Aug.
34. SOUTO, J.C.; OLIVER, A.; ZUAZU-JAUSORO, I.; VIVES, A.; FONTCUBERTAS, J. Oral Surgery in Anticoagulated Patients Without Reducing the Dose of Oral Anticoagulant: A Prospective Randomized Study. *J Oral Maxillofac Surg.* Barcelona, Spain. v.54, p.27-32. 1996.
35. SPYROPOULOS, A.C.; BAUERSACHS, R.M.; OMRAN H.; COHEN M. Perioperative bridging therapy in patients receiving chronic oral

- anticoagulation therapy. *Current Medical Research and Opinion*. v.22, n.6, p.1109-1122. 2006 Jun.
36. WARD, B.B.; SMITH, M.H. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg*. Ann Arbor, MI. v.65, n.8, p.1454-60. 2007 Aug.
37. WHITE R.H.; MCKITTRICK T.; HUTCHINSON R.; TWITCHELL J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med*. California. v.122, n.1, p.40-42. 1995 Jan.
38. WOOD G.D.; DEEBLE T. Warfarin: dangers with antibiotics. *Dental Update*. v.20, p.350-353. 1993.