

## Drogas antiagregantes plaquetárias e anticoagulantes em pacientes que se submeterão à cirurgia oral: conduta

*Antiagregant platelet and anticoagulant drugs in patients who will submit oral surgery: conduct*

### RESUMO

**Objetivo:** Como a frequência de pacientes em uso de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários nos consultórios odontológicos é crescente, este trabalho objetivou avaliar através de Revisão de Literatura, qual o melhor manejo desses medicamentos na prática odontológica perioperatória. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizadas as bases de dados Scielo e PubMed. Foram escolhidos os seguintes descritores disponíveis na BVs e PubMed em inglês "Platelet Aggregation Inhibitors", "Oral Surgical Procedures" e "Anticoagulants" no período de 2016 a 2021. Também foram consultados livros e sites de diretrizes do Governo. Foram escolhidos 20 artigos para elaboração da pesquisa. **Resultados:** doenças cardiovasculares e outras condições clínicas pró-coagulantes tem prevalência crescente e são conhecidos fatores de risco para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos graves. A terapia antitrombótica tem papel definido nesses casos. No perioperatorio de cirurgias orais, a decisão por suspender ou manter a terapia deve ser individualizada e pode ser orientada por guidelines. **Conclusão:** procedimentos orais de baixo risco de sangramento podem ser conduzidos sem a descontinuação da terapia antitrombótica. Cirurgias de moderado a alto risco frequentemente requerem suspensão temporária das medicações para fins de minimizar os riscos de complicações hemorrágicas. **Palavras-chaves:** Inibidores de agregação plaquetária, Procedimentos cirúrgicos orais, Anticoagulantes

### ABSTRACT

**Objective:** As the frequency of patients using anticoagulants and antiplatelet agents in dental offices is increasing, this study aimed to evaluate, through a Literature Review, which is the best management of these medications in dental perioperative practice. **Methodology:** This is an integrative literature review, being used Scielo and PubMed databases. The following descriptors available in BVs and PubMed "Platelet aggregation inhibitors", "Oral Surgical Procedures" and "Anticoagulants" were used, from 2016 to 2021. In addition, the search was also performed in guideline books and Government websites. Twenty articles were chosen for research elaboration. **Results:** established cardiovascular disease and other procoagulant clinical conditions have an increasing prevalence, especially among the elderly, and are known risk factors for the occurrence of severe thromboembolic phenomena. Antithrombotic therapy has defined role in these cases. In the perioperative period of oral surgery, the decision to suspend or maintain therapy must be individualized and may be guided by guidelines. Age appears as a clinical criterion in the main ones used. **Conclusion:** oral procedures with low risk of bleeding can be carried out without discontinuing antithrombotic therapy. Moderate to high-risk surgeries usually require its temporary suspension in order to minimize the risk of bleeding complications. **Key-words:** Platelet Aggregation Inhibitors, Oral Surgical Procedures, Anticoagulants

#### Bruno Leão dos Santos Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2337-8615>  
Residente de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

#### Amanda Freire de Melo Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1466-3828>  
Mestranda em Clínicas Odontológicas pela Universidade Federal de Pernambuco

#### Guilherme Leão dos Santos Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6290-8522>  
Acadêmico de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

#### Martinho Dinoá Medeiros Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3497-8678>  
Professor adjunto do departamento de Cirurgia Buco Maxilo Facial da Universidade Federal de Pernambuco

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Bruno Leão dos Santos Barros  
Rua Real da Torre, 705, Aptº 301 - Madalena,  
Recife-PE, Brasil. CEP:50610-000.  
Phone/fax: +55 81 99433-0683.  
E-mail:brunolsbarros@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento populacional tem levado à presença cada vez mais frequente de idosos nos consultórios odontológicos. Sob o ponto de vista epidemiológico, as chamadas doenças crônicas não transmissíveis, com destaque para as doenças cardiovasculares, têm importância crescente no contexto de morbimortalidade do país. Pacientes de terceira idade, por sua vez, são os mais suscetíveis a tais condições e consequentemente ao uso de drogas para seu controle<sup>1</sup>.

Os antiagregantes plaquetários tem papel definido na prevenção de desfechos negativos nos pacientes com doença cardiovascular (DCV) prévia estabelecida— prevenção secundária— e como profilaxia primária naqueles com alto risco estimado de desenvolvê-las. Essas drogas inibem o processo de adesão e agregação plaquetária ao endotélio vascular lesado, evento primário no desenvolvimento de trombose, tromboembolismo arterial, vasoespasm coronariano e, possivelmente, de placas ateroscleróticas<sup>2,3</sup>.

Os anticoagulantes, por sua vez, atuam diretamente nas cascatas da hemostasia secundária, sendo empregadas para a redução do risco de tromboembolismo grave relacionado a condições como fibrilação atrial, próteses valvares, cardiopatias estruturais, eventos trombóticos prévios e predisposição genética<sup>2</sup>.

Portadores de distúrbios da hemostasia, seja por coagulopatias prévias ou secundárias ao uso contínuo de anticoagulantes e antiagregantes, são mais susceptíveis a hemorragias, espontâneas ou provocadas. Esse perfil tem se tornado cada vez mais frequente no consultório odontológico e exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada, ponderando sempre os riscos e benefícios da manutenção ou suspensão dessas drogas mediante procedimentos cirúrgicos orais<sup>3</sup>.

Essa revisão de literatura tem como objetivo demonstrar a conduta na prática odontológica diante do paciente em uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes.

## METODOLOGIA

Revisão integrativa da literatura, sendo utilizado as bases de dados Scielo e PubMed/MEDLINE. Foram usadas as palavras-chaves "Platelet Aggregation Inhibitors", "Oral Surgical Procedures" e "Anticoagulants". e o operador booleano "AND" no período de 2016 a 2021, tendo como critério de inclusão artigos que

abordassem os protocolos clínicos e condutas para pacientes que utilizassem essas drogas, foram excluídos os artigos que fugiam do tema. Além disso, a pesquisa foi realizada em livros e sites de diretrizes e Governo. A busca bibliográfica foi realizada por dois pesquisadores (AFMV e GLSB) que coletaram de forma independente as informações. Foram incluídos estudos observacionais (transversal, caso controle e coorte), ensaios clínicos e revisões sistemáticas. Após minuciosa análise e leitura dos títulos e resumos, foram escolhidos 20 artigos para a elaboração da pesquisa.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Hemostasia

A hemostasia corresponde a uma sequência de fenômenos biológicos que ocorrem mediante lesão endotelial, com o objetivo de deter a hemorragia. Esse processo se divide em três etapas que coexistem em equilíbrio, visando garantir a fluidez adequada do sangue, sem extravasamentos ou obstruções trombóticas. São elas a hemostasia primária, a hemostasia secundária (coagulação) e a hemostasia terciária (fibrinólise)<sup>4</sup>.

### Hemostasia primária

É o processo inicial da coagulação desencadeada pela lesão vascular. A remoção do endotélio e a consequente exposição do sangue ao colágeno subendotelial levam à adesão inicial de plaquetas através do fator de von Willebrand (VIII:vWF). As plaquetas aderidas são ativadas e liberam grânulos citoplasmáticos com substâncias ativas, incluindo, entre outras, o tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) e a adenosina-difosfato (ADP), que serão responsáveis pela perpetuação do processo, com vasoconstrição e ativação de outras plaquetas<sup>5</sup>.

As plaquetas ativadas se agregam umas às outras formando um tampão que atua como substrato adequado para formação do trombo. Nessa fase, elas exteriorizam uma lipoproteína denominada fator plaquetário 3 (PF3), que tem papel importante nas subseqüentes reações da cascata de coagulação<sup>6</sup>.

O Tempo de sangramento (TS) é o parâmetro laboratorial utilizado para avaliar essa etapa.

### Hemostasia secundária ou coagulação

A coagulação sanguínea corresponde a uma série de reações enzimáticas que tem como objetivo final a conversão do fibrinogênio em fibrina, proteína insolúvel responsável pela estabilização

final do trombo plaquetário. Esse processo inclui uma sequência de ativação dos chamados fatores de coagulação, inicialmente presentes na forma de zimógenos – pró-enzimas – e convertidos em proteases – enzimas ativas.

Essa ativação ocorre através de diferentes cascatas, denominadas vias intrínseca, extrínseca e comum da coagulação. A avaliação objetiva dessas vias é feita laboratorialmente através de Tempo de protrombina (TP), também expresso como um Índice Internacional Normalizado (INR), referentes à via extrínseca; e o Tempo de tromboplastina ativada (TTPa), que reflete a via intrínseca<sup>7,8</sup>.

## Antiagregantes Plaquetários

A terapia antiplaquetária tem importante participação no tratamento adjuvante de pacientes com DCV estabelecida. O ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses é o principal representante desse grupo, e seu uso em longo prazo comprovadamente reduz o risco de subsequentes infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico isquêmico e morte cardiovascular em pacientes de alta susceptibilidade para esses desfechos oclusivos<sup>9</sup>.

O mesmo atua como um inibidor irreversível da enzima ciclooxigenase, bloqueando a produção de TXA<sub>2</sub>, fundamental para o recrutamento e ativação de mais plaquetas e para a formação de coágulos.

Para aqueles que apresentam alguma contraindicação ao uso de aspirina, como alergia e efeitos adversos prévios, ou àqueles com história de sangramento intestinal, o clopidogrel é uma alternativa razoável. Este atua como um antagonista de receptores plaquetários (tipo P2Y<sub>2</sub>) dotado de ação de menor duração quando comparado ao AAS<sup>10</sup>.

## Anticoagulantes

Os anticoagulantes são drogas fundamentais para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes portadores de condições clínicas pró-coagulantes, tais como fibrilação atrial (FA), tromboembolismo venoso (TEV) ou arterial prévios, próteses valvares e cardiopatias estruturais. Eles atuam diretamente nas vias da hemostase secundária inibindo fatores de coagulação específicos<sup>11</sup>.

Os antagonistas da vitamina K são os anticoagulantes mais utilizados na prática clínica. O seu efeito está relacionado à inibição de fatores de coagulação dependentes da referida vitamina: o II, VII, IV e X.

A Varfarina, principal representante dessa classe, tem como vantagens baixo custo, ampla distribuição e a maior familiaridade do seu uso<sup>12,13</sup>. A

sua dose-resposta, porém, sofre influência direta da sua absorção, farmacocinética e farmacodinâmica em função de fatores genéticos, ambientais e da ingestão de alguns tipos de alimentos. O seu monitoramento, portanto, deve ser rigoroso e é realizado através da dosagem frequente do INR. O alvo terapêutico na maioria dos pacientes é de 2,0 a 3,0, com algumas condições específicas de alto risco que exigem alvos mais elevados<sup>14,15,16</sup>.

Os novos anticoagulantes orais (NOACs) ou anticoagulantes orais diretos (DOACs) são um outro grupo que vem ganhando espaço por sua eficácia comprovada, simplicidade posológica e segurança quando comparados à própria Varfarina. São atualmente os agentes de primeira linha naqueles com FA não-valvar e nos casos de tromboembolismo venoso sem história de câncer ou trombofilia<sup>17</sup>. Os NOACs inibem diretamente um único fator de coagulação para produzir seu efeito anticoagulante – fator X, no apixabana, rivaroxabana e endoxabana; e o IIa (trombina), no dabigatrana.

Diferentemente da Varfarina, cujo tempo para atingir o alvo pode demorar dias, o efeito dos NOACs é alcançado de forma rápida e previsível (1 a 4 horas) após seu início, além de ter um menor tempo de meia vida. Devido a essa maior especificidade e previsibilidade, os NOACs são usados em doses fixas e não exigem monitoramento, além de promover um balanço mais favorável entre sangramento e trombogênese<sup>17,18</sup>.

## Cirurgias orais, terapia antitrombótica e risco de sangramento

O manejo perioperatório de pacientes submetidos a cirurgia oral se inicia com uma avaliação clínica adequada. Uma anamnese detalhada é essencial na investigação de fatores inatos ou adquiridos que sugerem maior predisposição a sangramentos adversos intraoperatórios. História prévia de hemorragias espontâneas e de difícil controle, hematomas, equimoses e sangramento gengival são sinais de alerta para hemofilias e não podem ser esquecidos nessa etapa<sup>19</sup>.

Para cada tipo de procedimento odontológico, existe também um risco inerente de sangramento adverso. A vascularização local, a compressibilidade do sítio cirúrgico, a invasividade e o porte do procedimento são fatores que devem ser considerados para a estratificação desse risco.

Tradicionalmente, cirurgias orais são consideradas intervenções de baixo risco e, em linhas gerais, podem ser conduzidas de forma segura sem interrupção da terapia anticoagulante ou antiagregante. Restaurações, raspagens dentárias, pequenas biópsias

de tecido mole, procedimentos endodônticos e protéticos, colocações de implante simples e extrações dentárias envolvendo menos de três dentes são assim considerados pela maioria das guidelines<sup>10,20</sup>.

Algumas situações específicas, entretanto, levam à maior chance de hemorragia são considerados de moderado ou alto risco. Extrações múltiplas de mais de 5 dentes, extrações cirúrgicas que requerem levantamento de retalho mucoperiosteal e remoção de osseos, biópsias de tecidos moles maiores que 2,5 cm de tamanho, biópsias ósseas, colocação de múltiplos implantes e remoção de cistos e tumores fazem parte desse grupo<sup>10,20</sup>.

Nesses últimos, a continuação ou suspensão da terapia antitrombótica deve ser individualizada e considerar as condições e comorbidades de cada paciente. Guidelines podem ser utilizados para mensurar objetivamente os riscos individuais de sangramento, como o HAS-BLED; e de trombose, como o CHA2DS2-VASc; e assim embasar a conduta terapêutica.

## DISCUSSÃO

A terapia antitrombótica é uma prática consolidada no contexto da prevenção primária e secundária de fenômenos tromboembólicos graves. Deve ser considerada especialmente para aqueles portadores de doença cardiovascular estabelecida e condições pró-coagulantes como fibrilação atrial, próteses valvares, síndrome do anticorpo antifosfolípide e outras trombofilias. Vale ressaltar que a prevalência de boa parte dessas condições aumenta com a idade, sendo os idosos o principal alvo de discussão a respeito do tema<sup>2,10</sup>.

A decisão de descontinuar ou manter a terapia anticoagulante no perioperatório de cirurgias orais, conseqüentemente, passa por uma avaliação complexa e dinâmica. É preciso ponderar os riscos desses eventos tromboembólicos versus a chance de sangramento intraoperatório complicado decorrente da abordagem.

No sentido de padronizar esses riscos e guiar condutas, guidelines podem ser utilizados. A chance de desenvolver trombose sistêmica pode ser classificada como alta, moderada ou baixa, com base nas próprias indicações que levaram ao início da anticoagulação, na história recente de eventos tromboembólicos e em comorbidades que cursam com hipercoagulabilidade – câncer e síndrome da imobilidade, por exemplo<sup>12,13</sup>.

Um dos escores mais utilizados na prática clínica para avaliar o risco individual de tromboembolismo é o CHA2DS2-VASc (tabela 1). A escala é composta por 7 critérios, e sua pontuação

varia de 1 a 9. Uma pontuação final de 2 pontos ou mais sugere um alto risco de trombose<sup>17,20</sup>. Nota-se que a idade consta entre os fatores que mais pontuam nessa escala, com o máximo de 2 pontos (> 75 anos)<sup>20</sup>.

**Tabela 1** - Escore CHA2DS2-VASc. Pontuação maior ou igual a 2: alto risco; igual a 1: risco intermediário; igual a zero: baixo risco.

ESCORE CHA2DS2 - VASc		
CHA2DS2-VASc	Insuficiência cardíaca congestiva	1
	Hipertensão (> 140/90 mmHg)	1
	AVC ou AIT prévio	2
	Idade ≥ 75	2
	Doença vascular	1
	Diabetes mellitus	1
	Sexo feminino	1
	Idade 65-74	1

Da mesma forma, guidelines também podem auxiliar na avaliação do risco de sangramento. Essa estimativa leva em consideração tanto os tipos de procedimento, também classificados como de alto, moderado e baixo risco (figura 1), como também o próprio perfil mórbido do paciente – hipertensão, hemofilias, disfunções hepáticas e renais, idade avançada, história de sangramentos, entre outros.

O HAS-BLED (tabela 2) é o escore mais utilizado na associação das comorbidades com o risco individual de sangramento. Este também é composto por 7 critérios, com pontuação máxima de 9, sendo uma soma de 3 pontos ou mais indicativa de alto risco<sup>20</sup>. Mais uma vez, a idade configura como um dos fatores avaliados.

**Tabela 2** - Escore HAS-BLED. Pontuação maior ou igual a 3: alto risco; 1 a 2: risco intermediário; zero: baixo risco.

ESCORE HAS-BLED		
HAS-BLED	Idade ≥ 75	1
	Função renal ou hepática anormal	1 ou 2
	AVC prévio	2
	Hemorragia prévia	1
	INR lábil	1
	Idade > 65	1
	Drogas (antiplaquetários, AINES) ou álcool	1 ou 2

Considerando as complicações devastadoras da trombose sistêmica, a manutenção das terapias antitrombóticas no perioperatório de procedimentos odontológicos tem sido cada vez mais preconizada. Procedimentos cirúrgicos de baixo risco de sangramento podem ser conduzidos de forma segura sem a descontinuação medicamentosa (figura 1).

Mediante cirurgias de moderado a alto potencial hemorrágico, uma vez definida a necessidade de interrupção do anticoagulante, esta deve ser feita de forma individualizada e, de preferência, conduzida por especialistas.



**Figura 1** - Fluxograma do manejo perioperatório de procedimentos odontológicos em pacientes usuários de terapia antitrombótica. Adaptado de Treatment in the dental practice of the patient receiving anticoagulation therapy.

A suspensão da Varfarina é geralmente preconizada cinco dias antes do procedimento e exige monitorização através da dosagem do INR. Níveis abaixo de 1,5 permitem a realização da cirurgia. Pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos são candidatos a um curto curso de heparinização entre o dia da suspensão e o ato cirúrgico, chamada de anticoagulação ponte. Esta é geralmente realizada com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose plena (1mg/kg/dose, 12/12h), devendo ser suspensa de 12 a 24h antes do ato cirúrgico e reiniciada 24h após<sup>8,16</sup>.

A descontinuação dos NOAC, devido a sua previsibilidade e simplicidade posológica, dispensa monitoramento laboratorial e varia com relação ao tempo de suspensão. Esta pode ser estendida até 24 a 48h antes do procedimento, ou até mesmo apenas uma dose suspensa ou adiada. O guideline proposto por Gonzalez Fernandez Tresguerres et al., 2016 é um dos mais utilizados para guiar o manejo desses pacientes (figura 2)<sup>4,5,7,11</sup>.

		RISCO DE SANGRAMENTO (HAS-BLED)					
		ALTO (=3)		MODERADO (1-2)		BAIXO (0)	
RISCO TROMBOTICO (CHA2DS2-VAS)	ALTO (2)	CIRURGIA COMPLEXA	CIRURGIA SIMPLES	CIRURGIA COMPLEXA	CIRURGIA SIMPLES	CIRURGIA COMPLEXA	CIRURGIA SIMPLES
	MEDIO (1)	ADIAR A CIRURGIA	ADIAR A CIRURGIA	ADIAR DOSE OU REALIZAR CIRURGIA O MAIS DISTANTE DA ÚLTIMA DOSE	CONTINUAR TERAPIA	CONTINUAR TERAPIA	CONTINUAR TERAPIA
	BAIXO (0)	SUSPENDER POR 24-48 H	SUSPENDER POR 24-48 H	SUSPENDER POR 24-48 H	PULAR 1 DOSE DO NOAC	PULAR 1 DOSE DO NOAC	CONTINUAR TERAPIA

**Figura 2** - Protocolo de ação baseado em sangramento e risco trombotico. Adaptado de: Serrano-- -Sánchez V. et al., 2017.

Independente da continuação ou suspensão da terapia antitrombótica, o controle do sangramento perioperatório pode ser, na grande maioria das vezes, alcançado por medidas cirúrgicas e farmacológicas locais. Compressão direta com gaze e outros métodos físicos, como suturas e ligaduras, são geralmente suficientes para a homeostase adequada.

Métodos térmicos, como eletrocauterização e coagulação a laser; agentes absorvíveis, como a celulose oxidada (Surgicel, Ethicon) e esponjas (Gelfoam); agentes sintéticos, como os adesivos de glutaraldeído, albumina bovina, cianoacrilato, e polietilenoglicol; e agentes biológicos, como a cola de fibrina, são alternativas eficazes. Na persistência do sangramento, farmacoterapia também pode ser utilizada. O acetato dedesmopressina, ácido epsilon-aminocarpoico e ácido tranexâmico são as drogas mais empregadas<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

A terapia antitrombótica tem papel definido na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares adversos. No contexto perioperatório de procedimentos orais, a decisão clínica envolvendo a manutenção ou descontinuação dos antiagregantes e anticoagulantes deve ser multidisciplinar e individualizada. Guidelines podem embasara ponderação entre os riscos de sangramento e trombogênese e orientar o manejo.

Procedimentos orais de baixo risco hemorrágico podem ser conduzidos sem a descontinuação da terapia antitrombótica. Por outro lado, cirurgias de moderado a alto risco frequentemente requerem suspensão temporária das drogas, com ou sem terapia ponte, para fins de

minimizar os riscos de complicações hemorrágicas.

Independente da manutenção ou suspensão da terapia antitrombótica, medidas hemostáticas cirúrgicas e farmacológicas locais devem ser utilizadas e são, na maioria das vezes, suficientes para conter os sangramentos intraoperatórios.

## REFERÊNCIAS

1. Garcia LPRR, Tavares SAO. Mortalidade por doenças crônicas não-transmissíveis em Goiás, 2006 a 2016. *Boletim epidemiológico*. 2019;20(2):1-11.
2. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(3):1-116
3. Engelen ET, Schutgens RE, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, van Galen KP. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 2;7(7)
4. GUYTON, A.C. e Hall J.E.– Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.
5. SILVA, Paulo Henrique; HASHIMOTO, Yoshio. Coagulação: visão laboratorial da hemostasia primária e secundária. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. 6. Moreno-Drada JA, Abreu LG, Lino PA, Parreiras Martins MA, Pordeus IA, Nogueira Guimarães de Abreu MH. 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.
6. SILVERTHORN, D. Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada, 7ª Edição, Artmed, 2017.
7. Franco, R.F. Fisiologia da Coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2001; 34:229-237.
8. Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran. *J Clin Exp Dent*. 2017 Feb 1;9(2):e289-e293.
9. Mahmood H, Siddique I, McKechnie A. Antiplatelet drugs: a review of pharmacology and the perioperative management of patients in oral and maxillofacial surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Jan;102(1):9-13.
10. González Fernández-Tresguerres F, Álvarez Sirvent A, Torres García-Denche J, Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I. Nuevos anticoagulantes orales: repercusión odontológica. *CientDent*. 2016;13(2):139-48.
11. Rang, H.P; Dale, M.M. Editora Elsevier, 8ª edição, 2016. Farmacologia
12. Clínica. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. Editora Guanabara Koogan, 4ª edição, 2010.
13. Elango K, Javaid A, Khetarpal BK, Ramalingam S, Kolandaivel KP, Gunasekaran K, Ahsan C. The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):773.
14. LABORATORIO PARA O CLINICO - 8ª ED. (1999) - Otto Miller; R. Reis Gonçalves - Livro.
15. Halaszynski TM. Administration of Coagulation-Altering Therapy in the Patient Presenting for Oral Health and Maxillofacial Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016 Nov;28(4):443-460.
16. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis*. 2016 Jan;22(1):23-32.
17. Steed MB, Swanson MT. Warfarin and Newer Agents: What the Oral Surgeon Needs to Know. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016 Nov;28(4):515-521
18. Pesse MS et al. Protocolo de atendimento odontológico a pacientes usuários de terapia antitrombótica. *RFO UPF*. 2018;23(2):229-235.
19. Laboratório na prática clínica: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
20. Serrano-Sánchez V, Ripollés-de Ramón J, Collado-Yurrita L, Vaello-Checa I, Colmenero-Ruiz C, Helm A, Ciudad-Cabañas MJ, Serrano-Cuenca V. New horizons in anticoagulation: Direct oral anticoagulants and their implications in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(5):e601-- e.