

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Mestrado em Odontologia

Luciano Nascimento Braga Miziara

**RISCO DE SANGRAMENTO EM PACIENTES ANTICOAGULADOS
SUBMETIDOS A INSTALAÇÃO DE IMPLANTES: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

SÃO PAULO

2020

Luciano Nascimento Braga Miziara

**RISCO DE SANGRAMENTO EM PACIENTES ANTICOAGULADOS
SUBMETIDOS A INSTALAÇÃO DE IMPLANTES: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração implantodontia

Orientadora: Prof^a. Dra. Fabiana Martins

SÃO PAULO

2020

M681r Miziara, Luciano Nascimento Braga

Risco de sangramento em pacientes anticoagulados submetidos a instalação de implantes: revisão sistemática e meta-análise / Luciano Nascimento Braga Miziara. – São Paulo, 2019.

70 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Odontologia com área de concentração em Implantodontia) – Universidade Santo Amaro, 2019.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Fabiana Martins

1. Implante dentário. 2. Anticoagulantes. 3. Hemorragia. 4. Cirurgia bucal. 5. Hemostáticos. I. Martins, Fabiana, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Elaborado por Ricardo Pereira de Souza – CRB 8 / 9485

Luciano Nascimento Braga Miziara

**RISCO DE SANGRAMENTO EM PACIENTES ANTICOAGULADOS
SUBMETIDOS A INSTALAÇÃO DE IMPLANTES: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao programa de Mestrado em Odontologia da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito para obtenção do título de Mestre em Odontologia

São Paulo, ____ de ____ de 2020.

Banca Examinadora

Prof^a. Dra. Fabiana Martins (orientadora)

Prof. Dr Daniel Isaac Sendyk

Prof^a. Dra. Luana Campos

Conceito Final: _____

Dedico este trabalho a meus Pais, pois resulta dos esforços deles em me prover em todos os sentidos da vida.

AGRADECIMENTO

Agradeço à minha esposa, Flávia Ferreira Roselli Miziara pelo apoio emocional, por me amparar e me fortalecer nos momentos de dificuldade com carinho e amor.

Agradeço à Prof^a. Dra. Fabiana Martins, pelos ensinamentos, paciência e orientação.

Agradeço ao Prof Dr. Daniel Isaac Sendyk pela enorme contribuição para a realização deste trabalho, pelo conhecimento passado e pelo carinho

Agradeço ao coordenador do programa de pós-graduação stricto sensu em odontologia, Prof Dr. Wilson Roberto Sendyk pela oportunidade e pela excelência do curso.

Agradeço a toda equipe de professores do Mestrado da Universidade Santo Amaro (UNISA), por todo o conhecimento transmitido, com dedicação, amor e carinho.

Agradeço a todos os funcionários da Unisa que auxiliaram de alguma forma, direta e indiretamente, minha formação como mestre.

Agradeço à Universidade Santo Amaro por nos prover com Professores altamente gabaritados e dedicados.

“Somos o que repetidamente fazemos. A excelência, portanto, não é um efeito, mas um hábito.”

Aristóteles

RESUMO

Pacientes em uso de anticoagulantes, orais ou injetáveis, possuem risco aumentado para exibir eventos hemorrágicos durante ou após procedimentos cruentos. O manejo odontológico cirúrgico de tais pacientes por vezes requer atenção especial, como o uso de medidas hemostáticas locais. Sendo assim, o receio em submeter estes pacientes a procedimentos cirúrgicos bucais e de se ter complicações hemorrágicas, leva a solicitação para suspensão da droga antitrombótica utilizada, expondo o paciente a eventos tromboembólicos. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o risco de hemorragia pós-operatória em cirurgias orais para instalação de implantes. As buscas foram realizadas nas plataformas Pubmed (MEDLINE), Web of Science, Scopus e EMBASE até março de 2019, sem restrição de data e complementada por busca manual. Estudos clínicos prospectivos foram incluídos desde que tivessem um grupo teste (instalação de implantes), um grupo controle (não anticoagulado) e um protocolo bem estabelecido de avaliação de sangramento. A meta análise foi realizada para averiguar o risco de sangramento na instalação de implantes em anticoagulados. Entre os 750 artigos potencialmente elegíveis, 5 foram incluídos no estudo, sendo classificados como 4 de alta qualidade e 1 de média qualidade. Os resultados sugerem que o risco de sangramento não é maior nos pacientes anticoagulados (OR = 1.46; 95% CI 0.59-3.64, $P = 0,41$) comparativamente aos não anticoagulados. Esta revisão sistemática sugere que não é necessária a suspensão ou alteração da posologia anticoagulante para cirurgia de instalação de implantes.

Palavras chave: Implante dentário; Anticoagulantes; Hemorragia; Cirurgia bucal; hemostáticos.

ABSTRACT

Patients on oral or subcutaneous anticoagulants are at increased risk for bleeding events during or after surgical procedures. Surgical treatment of these patient requires special attention for hemostatic measures to prevent unpleasant events. Thus, the fear of subjecting these patients to oral surgical procedures and having hemorrhagic complications leads to request discontinuation of the drug used, exposing the patient to thromboembolic events. The objective of this systematic review was to assess the risk of post-operative bleeding in oral surgery for implant placement. Literature search was performed on Pubmed (MEDLINE), Web of Science, Scopus and EMBASE databases for articles published until March 2019, with no date restriction, and manually completed. Prospective clinical studies were included provided that they had an experimental group (i.e. implant placement), a control group (no anti-coagulated patient) and a well-established protocol for evaluation of bleeding. Meta-analysis was conducted to determine the risk of bleeding during the placement of implants in anticoagulated patients. Of the 750 potentially eligible articles, five were included in the study and ranked as high and medium quality, scores 4 and 1, respectively. The results suggest that the risk of bleeding is not higher in anticoagulated patients (OR = 1.46; 95% CI = 0.59-3.64, $P = 0.41$) compared to non-anticoagulated ones. Nevertheless, this systematic review suggests that it is not necessary to discontinue or alter the dosage of the anticoagulant for implant placement surgery.

Keywords: dental implants; anticoagulants; hemorrhage; oral surgery; hemostatic measures.

Lista de Abreviaturas

ADP	Adenosina Difosfato
AT	Ácido tranexâmico
ATP	Adenosina Trifosfato
COX	Ciclo-oxigenase
INR	<i>International normalization ratio</i>
PAR 1	Receptor de protease ativada 1
PRF	Fibrina rica em plaquetas
TP	Tempo de protrombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada

Lista de Quadros

Quadro 1 – Fármacos Antiagregantes plaquetários.....	20
Quadro 2 – Fármacos Anticoagulantes.....	21
Quadro 3 – Descrição do estudos incluídos.....	32

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação de acordo com a escala Newcastle-Ottawa (NOS).....	31
---	----

Lista de Figuras

Figura 1 – Cascata de coagulação.....	17
Figura 2 – Modelo celular da coagulação.....	18
Figura 3 – Diagrama PRISMA.....	30
Figura 4 – Gráfico Forest plot.....	34

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	13
2 – REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 – As Plaquetas.....	15
2.2 – Cascata de coagulação.....	16
2.3 – Terapias antitrombóticas.....	19
2.3.1 – Antiagregantes.....	19
2.3.2 – Anticoagulantes.....	20
2.4 – Manejo odontológico dos pacientes em uso de antitrombóticos.....	21
3 – OBJETIVOS.....	25
4 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
4.1 – Perguntas Focais.....	25
4.2 – Pergunta PICO.....	26
4.3 – Critérios de inclusão e exclusão.....	26
4.4 – Estratégias de busca.....	26
4.5 – Extração dos dados.....	27

4.6 – Avaliação da qualidade dos estudos.....	28
4.7 – Resumo das medidas e síntese dos resultados.....	28
5 RESULTADOS.....	29
5.1 Resultados da Busca.....	29
5.2 Descrição dos estudos incluídos.....	30
5.3 Qualidade dos estudos.....	31
5.4 Meta análise.....	34
6 DISCUSSÃO.....	35
6.1 Resumo dos principais resultados.....	35
6.2 Qualidade das evidências, limitações e potenciais vieses no processo de revisão.....	36
6.3 Acordo e desacordo com outros estudos e revisões.....	37
7 CONCLUSÃO.....	41

REFERÊNCIAS

APÊNDICE A – Formulários de extração de dados dos estudos incluídos.

APÊNDICE B – Escala Newcastle-Ottawa de cada estudo adaptada para esta
revisão.

1 – INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida, aumenta a prevalência das doenças crônicas e, conseqüentemente, a utilização de medicamentos para tratá-las. Com isto, pacientes em terapia anticoagulante estão mais frequentes nos consultórios odontológicos (FORTIER; SHROFF; REEBYE, 2018; MADRID; SANZ, 2009). Estes medicamentos são utilizados para prevenção de eventos tromboembólicos em inúmeras situações clínicas médicas. Desde arritmias cardíacas, como a fibrilação atrial, até a doença coronariana aguda, crônica, revascularizações miocárdicas, presença de *stents* coronarianos, próteses valvares, *shunts* e *patches* cardíacos e em casos de trombose venosa profunda, acidente vascular cerebral isquêmico, prevenção de trombose em pós-operatório de cirurgia ortopédica entre outros (MADRID; SANZ, 2009; WAHL et al., 2015). A terapia antitrombótica pode ser alcançada utilizando fármacos anticoagulantes, que atuam nas vias intrínseca e extrínseca, da clássica cascata de coagulação, e com os antiagregantes plaquetários, que atuam diretamente nos mecanismos de agregação das plaquetas (DORNBOS; NIMJEE, 2018; ELLIS; JOHN CAMM; DATTA, 2015; FAKHRI et al., 2013) e, em algumas situações, utilizando ambas as classes medicamentosas para se obter o resultado desejado (EFFRON; GIBSON, 2018).

A grande preocupação com a utilização destas drogas é o risco de eventos hemorrágicos, muitas vezes espontâneos. Sendo assim, na odontologia, o receio é de se ter estes eventos após procedimentos cirúrgicos como exodontias e instalação de implantes. Durante muito tempo solicitava-se a suspensão ou diminuição da dose dos fármacos utilizados para intervir cirurgicamente nestes pacientes (IWABUCHI et al., 2014). Porém, o risco de um evento tromboembólico realizando essa suspensão é muito maior do que complicações hemorrágicas, quando a anticoagulação está dentro dos limites terapêuticos das drogas (IWABUCHI et al., 2014; WAHL et al., 2015). Além do mais, na cavidade bucal, não é frequente encontrarmos grandes vasos e a área cirúrgica é facilmente acessada para se utilizar agentes hemostáticos locais como tratamento (WAHL et al., 2015). Logo, normalmente, os cirurgiões dentistas

sobrestimam o risco de sangramento destes pacientes, pedindo a suspensão da medicação e expondo o paciente a risco tromboembólico (BAJKIN et al., 2015).

Este estudo visa realizar uma revisão sistemática da literatura em relação a sangramento pós-operatório em procedimentos cirúrgicos, nos pacientes em terapia antitrombótica, para instalação de implantes e procedimentos de enxertia óssea, sendo considerados um risco para eventos hemorrágicos em tais pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 As Plaquetas

As plaquetas são fragmentos celulares, discoides, anucleados, derivados dos megacariócitos da medula óssea (CIMMINO; GOLINO, 2013). Circulam no sangue, na sua forma inativa, por aproximadamente 10 dias e sua principal função fisiológica, mas não a única, é realizar a hemostasia primária através de processos complexos bioquímicos e celulares, divididos classicamente, em adesão, ativação, secreção e agregação (BERNDT; METHAROM; ANDREWS, 2014; CIMMINO; GOLINO, 2013).

Quando ocorre uma lesão vascular, a exposição da matriz extracelular subendotelial, do colágeno, do fator *Von Willebrand*, fibronectina, entre outros fatores extracelulares ao sangue circulante, promove a interação destes fatores com as glicoproteínas e os receptores de colágeno presentes na superfície plaquetária, ocorrendo uma rápida adesão das plaquetas ao vaso lesado (BROOS et al., 2011).

Esta adesão, inicialmente fraca, resulta em uma cascata de sinalização, resultando na ativação plaquetária e liberação de fatores de coagulação, que ira atrair mais plaquetas ativadas para a região (BROOS et al., 2011), e é mediada, inicialmente, pelos receptores de glicoproteínas presentes na superfície plaquetária (CIMMINO; GOLINO, 2013).

A ativação das plaquetas vem logo após a adesão, pode ser iniciada por inúmeros estímulos mecânicos e químicos (CIMMINO; GOLINO, 2013), e está associada a várias vias metabólicas, mudanças na forma, da discoide para a esférica, e na secreção de substâncias pró-coagulantes (JURK; KEHREL, 2005). Essa secreção de substâncias é chamada de fase secretora, onde adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), serotonina e Tromboxano A2 (DALE et al., 2002)

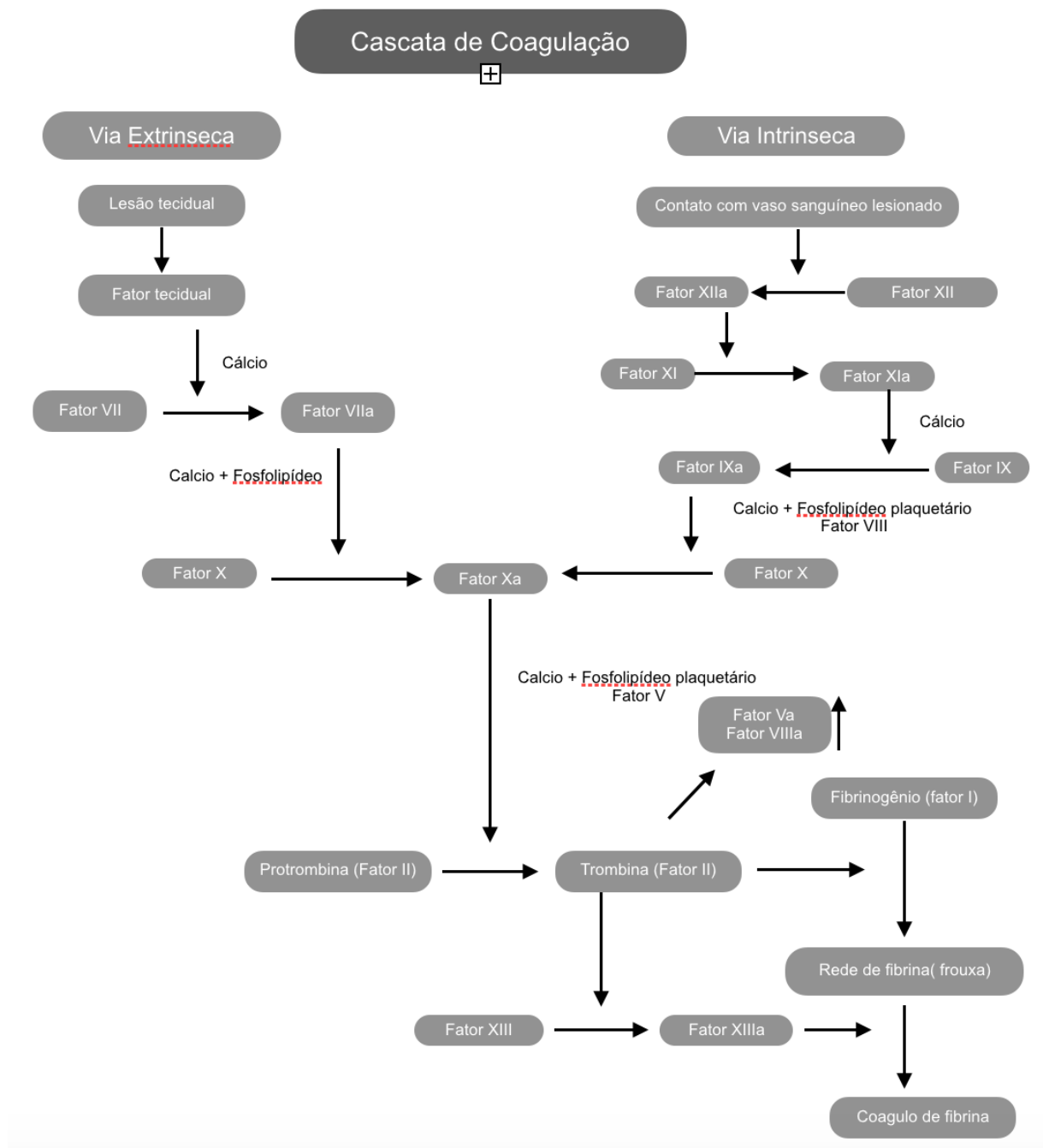
são liberados para potencializar a ativação e adesão das plaquetas, auxiliar na produção de trombina (ANGIOLILLO; UENO; GOTO, 2010; PRYZDIAL et al., 2018).

Finalmente a fase de agregação se inicia, sendo mediado pelos receptores ativadas de glicoproteína, promovem a formação de agregados plaquetários e a ligação de fibronectina, fator *Von Willebrand* e vitronectina (CIMMINO; GOLINO, 2013). No fim, inúmeras reações como esta, agregam as plaquetas, formando assim o tampão plaquetário (CIMMINO; GOLINO, 2013), promovendo a hemostasia primária.

2.2 Cascata de coagulação.

A cascata de coagulação (Figura 1) consiste em um processo dinâmico, onde ocorrem interações bioquímicas dos fatores da coagulação. Este efeito tem início com a ativação e agregação plaquetária e fibrina no local da lesão vascular, bem como a permanência de substâncias pró-coagulantes ativadas nesse processo no sítio da lesão (FERREIRA et al., 2010). Atualmente, as clássicas vias extrínseca e intrínseca da coagulação não explicam a parte celular da coagulação que acontece *in vivo*, somente explica os testes de coagulação *in vitro* (BOMBELI; SPAHN, 2004).

Figura 1 - Cascata de coagulação



Fonte: Adaptado e traduzido de Ho e Pavay (2017)

2.3 Terapias antitrombóticas

2.3.1 Antiagregantes

A presença de um corpo estranho ou em doenças cardíacas e/ou sanguíneas, podem ocorrer todas estas reações, culminando na formação um trombo. Sendo assim, em inúmeras situações são necessários fármacos para impedir ou dificultar a formação de trombos. São frequentemente utilizados para o tratamento da doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio prévio, pontes e *stents* coronarianos, acidente vascular cerebral isquêmico, isquemias transitórias e doença arterial (BAJKIN et al., 2015). Uma das formas é atuar nos mecanismos de ativação e agregação das plaquetas. Para tal, foram desenvolvidos fármacos que atuam nos mecanismos de agregação e ativação plaquetária, inibindo receptores e vias de sinalização importantes para o processo, sendo classificados de acordo com o receptor da superfície plaquetária inibida em inibidores de ciclo-oxigenase (COX), inibidores de glicoproteína IIa/IIIb, antagonista ADT-P2Y12, antagonistas do receptor de protease ativada 1 (PAR1) e inibidores da fosfodiesterase (Quadro 1) (BAJKIN et al., 2015; DORNBOS; NIMJEE, 2018; MADRID; SANZ, 2009; MEGA; SIMON, 2015).

Quadro 1 - Fármacos antiagregantes plaquetários

Fármaco	Mecanismo de ação
Ácido acetilsalicílico	Inibidores de COX
Clopidogrel Ticagrelor Prasugrel Cangrelor	Inibidores P2Y12
Dipiridamol	Inibidores de tromboxano A2
Cilostazol	Inibidores de fosfodiesterase
Voraxapar	Inibidores de receptor de protease ativada 1
Abciximab Epfibatide Tirofiban	Inibidores de glicoproteína IIb/IIIa

Fonte: Adaptada de Dornbos e Nimjee (2018)

2.3.2 Anticoagulantes

Os fármacos anticoagulantes atuam nos fatores plasmáticos da cascata de coagulação. Agem diretamente inibindo-os, sendo classificados de acordo com o fator inibido. Existem hoje os clássicos antagonistas da vitamina k, que inibem os fatores produzidos pelo fígado que dependem da vitamina K, os inibidores diretos de trombina (IDT), inibidores indiretos de trombina e inibidores do fator Xa (IXa) (FORTIER; SHROFF; REEBYE, 2018; MADRID; SANZ, 2009; MEGA; SIMON, 2015) (Quadro 2). São indicados principalmente nos casos de próteses valvares cardíacas, *shunts* cardíacos, fibrilação atrial, trombose venosa profunda, alguns casos de infarto do miocárdio e embolismo pulmonar, pós cirúrgicos de próteses ortopédicas (CLEMM et

al., 2016; FIRRIOLO; HUPP, 2012). O anticoagulante oral mais estudado e mais utilizado é o antagonista de vitamina K, como a varfarina (MEGA; SIMON, 2015) em comparação com os novos anticoagulantes orais IDA (Ex. Dabigatran) e IXa (Ex. Rivaroxaban). Ainda existem poucos estudos em relação aos novos fármacos (DÉZSI; DÉZSI; DÉZSI, 2017). Enquanto a anticoagulação pela varfarina é monitorada pelo tempo de protrombina (TP), o dabigatran prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), o tempo de coagulação por ecarina e tempo de trombina, enquanto o rivaroxaban estende o TP, TTPA e os níveis de antifator Xa, que serve para medir o efeito anticoagulante (FIRRIOLO; HUPP, 2012; FORTIER; SHROFF; REEBYE, 2018).

Quadro 2 - Fármacos anticoagulantes

Fármaco	Mecanismo de ação
Varfarina sódica	Antagonista de vitamina K
Heparina	Inibidor do fator II ativado
Heparina de baixo peso molecular Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Inibidor do fator X ativado
Dabigatran Argatroban Bivalrudin	Inibidor diretos de trombina

Fonte: Adaptado de Dornbos e Nimjee (2018)

2.4 Manejo odontológico dos pacientes em uso de antitrombóticos

A grande preocupação com a utilização destes fármacos é o risco de eventos hemorrágicos, muitas vezes espontâneos. Sendo assim, na odontologia, o receio é de se ter estes eventos após procedimentos cirúrgicos como exodontias e instalação de implantes. Durante muito tempo solicitava-se a suspensão ou diminuição da dose dos

fármacos utilizados para intervir cirurgicamente nestes pacientes (IWABUCHI et al., 2014). Entretanto, não é frequente encontrarmos grandes vasos e a área cirúrgica é facilmente acessada para se utilizar agentes hemostáticos locais como tratamento (WAHL et al., 2015). Logo, normalmente, os cirurgiões dentistas e os médicos sobrestimam o risco de sangramento destes pacientes, pedindo a suspensão da medicação e expondo o paciente a risco tromboembólico (BAJKIN et al., 2015).

O risco de um evento tromboembólico realizando essa suspensão é muito maior do que complicações hemorrágicas, quando a anticoagulação está dentro dos limites terapêuticos das drogas (INR= 2-3,5) (IWABUCHI et al., 2014; WAHL et al., 2015). Entre 2.400 procedimentos dentais cirúrgicos em 950 pacientes utilizando varfarina, menos de 1.3% exibiram sangramentos que necessitaram intervenções maiores do que hemostasia local, como reversão da anticoagulação. Outros estudos que avaliaram a suspensão da mesma droga em 575 pacientes, ocorreram 5 casos de embolias, sendo 1 caso fatal (WAHL et al., 2015). Conclui-se que não é necessária a suspensão ou mesmo a redução da dose para procedimentos, desde que estejam dentro dos limites terapêuticos adequados para a doença tratada (BRAHAM et al., 2016; HIRSH et al., 2008; JESKE et al., 2003; MUELLER et al., 2014).

Porém, são necessários procedimentos hemostáticos locais para reduzir o risco sangramento, além de uma cirurgia com o menor trauma possível. Podem ser utilizados compressão com gaze e solução de ácido tranexâmico (AT), esponja de colágeno, celulose oxidada, fibrina rica em plaquetas, gel de quitosana, até selantes de fibrina autóloga (CARTER et al., 2003a; DE ALMEIDA BARROS MOURÃO et al., 2018, 2019; MADRID; SANZ, 2009; SAHAR-HELFT et al., 2018; SARKAR et al., 2019; SIVOLELLA et al., 2015; VAN DIERMEN et al., 2011). A opção hemostática deve ser cautelosamente selecionada e adaptada a cada paciente e situação clínica (SAHAR-HELFT et al., 2018). Nos casos de enxerto, onde é necessário incisão perióstica para tracionamento de retalho, é interessante realizar uma cauterização da incisão para evitar que haja sangramento oculto (CLEMM et al., 2016).

O ácido tranexâmico (AT) é o método mais utilizado, localmente, para prevenção de hemorragia (QUEIROZ et al., 2018). O AT é um antifibrinolítico, que

ao inibir a conversão do plasminogênio em plasmina e ligação desta à fibrina, que culmina com a dissolução do coágulo (FENGER-ERIKSEN et al., 2019). Sendo assim, a utilização do ácido tranexâmico mantém o coágulo formado por mais tempo no local do trauma vascular. O AT posterga o início da fibrinólise, mantendo o coágulo formado por mais tempo no local do trauma vascular. Bochechos e compressão tópica com gaze embebida em solução de AT além da sutura são amplamente utilizados (BACCI et al., 2011; CARTER et al., 2003a; CLEMM et al., 2016; PATEL et al., 2017; VAN DIERMEN et al., 2013).

Queiroz *et al.*, (2018) realizaram um estudo, duplo-cego, onde foi avaliada a efetividade da solução de AT a 5% topicamente, em exodontias de pacientes anticoagulados com varfarina sódica, com compressão e irrigação, comparando com a mesma terapêutica realizada com solução salina. 40 pacientes foram alocados aleatoriamente, nos grupos controle (solução salina) e teste (AT), e submetidos a exodontia. Com as limitações do estudo, concluiu que a solução de AT foi mais efetiva do que a solução salina no controle hemostático pós-operatório.

A utilização de esponjas de colágeno e celulose oxidada, embora retardem o processo cicatricial em alvéolos de exodontia (GUO et al., 2019), auxiliam na hemostasia. Promovem a hemostasia tanto pela compressão das paredes (GUO et al., 2019), como pelo contato do sangue com o material, onde as plaquetas irão se aderir rapidamente, ativar e formar agregado plaquetário (FARNDALÉ et al., 2004) para que ocorra a hemostasia.

O selante de fibrina, autóloga ou não, embora seja eficiente, apresenta um alto custo, comparativamente com a utilização de ácido tranexâmico, sendo interessante em pacientes que sejam impossibilitados de realizar os cuidados com a compressão com o AT (CARTER et al., 2003b).

Com o advento da segunda geração dos concentrados plaquetários, marcada pela facilidade de obtenção e baixo custo (SAMMARTINO et al., 2011), popularizou-se a utilização da fibrina rica em plaquetas (PRF). Embora utilizada com finalidade regenerativa, pela liberação de fatores de crescimento (MIRON et al., 2017;

SAMMARTINO et al., 2011), observou-se que a utilização de PRF favorecia uma boa hemostasia (HARFOUSH; BOUTROS; AL-NASHAR, 2016). Além da liberação de fatores de crescimento, ocorre a liberação glicoproteínas, em especial uma glicoproteína chamada Trombospondina-1, liberada pelas plaquetas, que não é um fator de coagulação, mas tem um papel importante nas vias de coagulação, modulando a interação celular com a matriz de fibrina (SAMMARTINO et al., 2011) e interagindo com inúmeros receptores celulares envolvidos na adesão celular (BONNEFOY et al., 2006) Esta glicoproteína contribui para a formação do coágulo (JURK; KEHREL, 2005), além de se ligar com o fator *Von Willebrand* e proteger o mesmo da proteólise (BONNEFOY et al., 2006). A liberação lenta desse fator e de outros contribui para os efeitos hemostáticos do PRF (SAMMARTINO et al., 2011).

Sarkar *et al.* (2019) realizaram um estudo comparando a eficiência da hemostasia do PRF com gel de quitosana em pacientes com uso de antiagregantes, submetidos a exodontias. 60 pacientes foram alocados aleatoriamente em 2 grupos: 30 onde a hemostasia foi realizada com gel de quitosana e 30 com PRF. Em ambos os grupos a hemostasia foi obtida, porém no grupo da quitosana foi obtido mais rapidamente.

Wahl *et al.* (2015), realizaram um estudo de revisão para avaliar eventos hemorrágicos em pacientes anticoagulados. Entre 11.381 procedimentos cruentos odontológicos, 10.322 foram exodontias, mostrando a escassa literatura em relação a procedimentos cirúrgicos relacionados à instalação de implantes e aos procedimentos regenerativos para possibilitar a instalação dos mesmos.

3 OBJETIVO

Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática em relação sangramento pós-operatório, em pacientes anticoagulados, submetidos a cirurgias de instalação de implantes ou regenerativos ósseos para possibilitar a instalação destes

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)(LIBERATI et al., 2009) e registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* – PROSPERO sob número CRD42019110575.

4.1 Perguntas focais

- 1- Existe um alto risco de sangramento em submeter pacientes que estão em terapia antitrombótica à cirurgia para instalação de implantes sem alterar a posologia da medicação utilizada?

4.2 Pergunta PICO

P: Pacientes em terapia antitrombótica

I: Cirurgia para instalação de implantes ou enxertos ósseos

C: Pacientes sem terapia antitrombótica

O: Hemorragia pós-operatória clinicamente relevante necessitando mais do que medidas locais de hemostasia.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Pela impossibilidade de randomizar o fator de risco de interesse (uso de anticoagulantes) somente estudos prospectivos coorte foram incluídos nesta revisão sistemática. As publicações foram incluídas seguindo os critérios de inclusão a seguir: a) Estudos originais na língua inglesa; b) presença de um grupo teste (uso de anticoagulantes; c) presença de um grupo controle; d) resultados considerando se houve sangramento ou complicações pós-operatórias. Estudos retrospectivos, cartas para o editor, revisões, serie de casos, relatos de casos, estudos *in vivo* e *in vitro* não foram incluídos.

4.4 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas plataformas MEDLINE (PubMed), SCOPUS, *Web of Science* and *the Cochrane Library database*, até 19 de março de 2019. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: (((*oral implant*) OR *dental implant*)) AND

((((((((((((((((((((antithrombotic therapy) OR anticoagulated patient) OR warfarin) OR dabigatran) OR heparin) OR rivaroxaban) OR apixaban) OR iibiiia) OR p2y12 inhibitor) OR aspirin) OR vorapaxar) OR dipyridamole) OR prasugrel) OR ticlopidine) OR clopidogrel) OR ticagrelor) OR oral anticoagulants) OR antiplatelet).

Adicionalmente, os autores conduziram uma busca manual nas referências dos estudos identificados e uma busca na plataforma de estudos não publicados *Opengray*.

Na primeira fase da revisão, dois autores (LNBM e FMMO) analisaram independentemente os títulos e resumos identificados pela estratégia de busca. Desacordos foram discutidos com a inclusão de outro autor (DIS). Os estudos selecionados pelos critérios de inclusão, ou aqueles faltando informações no título e no resumo foram selecionados para avaliação do texto completo na segunda fase do estudo, que foi conduzida pelos mesmos autores. As razões para exclusão foram registradas para cada trabalho.

4.5 Extração dos dados

Os artigos que se encaixaram nos critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos através de formulários específicos (CHAMBRONE et al., 2010) para extração (Apendice A). Caso estivessem faltando dados, os autores foram contatados para fornecer mais detalhes.

4.6 Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos neste trabalho foram avaliadas utilizando a escala Newcastle-Ottawa (NOS)(WELLS et al., 2013), adaptada para este trabalho (Apêndice B). Resumidamente, os autores consideraram alguns pontos e questões: (1) critérios de seleção dos grupos de estudo (ex: cálculo para tamanho da amostra e representatividade dos pacientes anticoagulados), treinamento e calibragem dos profissionais que avaliaram o pós-operatório (sangramento), demonstração que os dados não foram retrospectivos e clara descrição dos critérios de inclusão e exclusão; (2) comparação ou análise dos pacientes baseado no desenho do estudo; (3) resultados (critério aplicado para o sangramento trans e pós-operatório e acompanhamento adequado os pacientes); (4) análise estatística (ex: validade da análise estatística reportado no modelo estatístico. Os pontos variaram de 0 a 14 (Tabela 1). Estudos com 11-14 pontos foram, arbitrariamente, classificados como de alta qualidade metodológica, 8-10 pontos indicaram uma qualidade média e menos de 8 uma qualidade baixa.

4.7 Resumo das medidas e síntese dos resultados

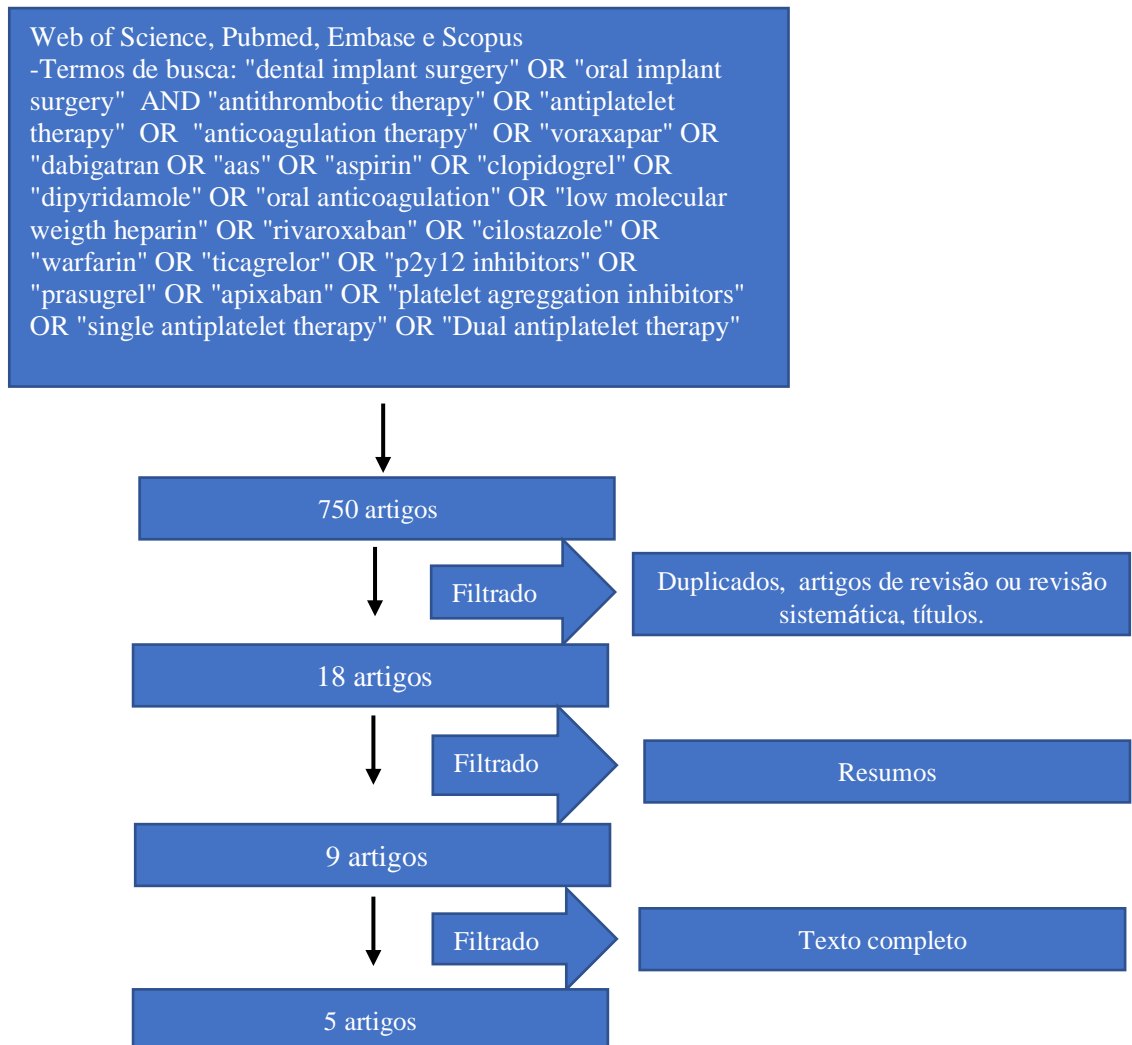
As análises estatísticas foram realizadas utilizando o aplicativo *Review Manager* (RevMan, [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: *The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration*, 2014). Os efeitos randômicos e meta-análises foram conduzidas de acordo com a presença ou não de sangramento (análise dicotômica).

As estimativas foram apresentadas como chance de ocorrer (RR) e seus respectivos 95% de intervalo de confiança (CIs). A heterogeneidade foi analisada através do teste estatístico Cochrane Q e I^2 .

5. RESULTADOS

5.1 Resultados da Busca

A busca inicial resultou em 750 artigos. Foram removidos os artigos de revisão e revisão sistemática e os artigos duplicados, assim como os artigos com títulos não condizentes com a pesquisa. Entre os 18 artigos resultantes, 9 foram eliminados após análise do resumo, totalizando 9 artigos potencialmente elegíveis. Finalmente 5 foram incluídos na análise por estarem dentro dos critérios de inclusão (Figura 3).

Figura 3 - Diagrama PRISMA

5.2 Descrição dos estudos incluídos

Os estudos estão descritos no quadro 3. Um total de 307 pacientes anticoagulados foram avaliados, durante os períodos trans e pós-operatório. Os procedimentos avaliados variaram desde a reabertura de 1 implante, até enxertos e levantamentos de seio maxilar com janela lateral e instalação de implante concomitantes. As medicações em uso foram inibidores de vitamina k (BACCI et al.,

2011; BROEKEMA et al., 2014; CLEMM et al., 2016), antiagregantes plaquetários (BROEKEMA et al., 2014; CLEMM et al., 2016) e os novos anticoagulantes orais diretos (GOMEZ-MORENO et al., 2016a, 2016b). A avaliação de sangramento de 3 estudos (BACCI et al., 2011; GOMEZ-MORENO et al., 2016a, 2016b) foram semi-quantitativos, avaliados pelo cirurgião no pós-operatório imediato, no 3 e 8 dias pós-operatório e 2 (BROEKEMA et al., 2014; CLEMM et al., 2016) avaliados somente pelo paciente e retorno se necessário.

5.3 Qualidade dos estudos.

Todos os estudos definiram escalas para sangramento pós-operatório. A média da escala NOS foi de 11,8 +/- 2,6 (range 9 – 13) dos 5 estudos incluídos (Tabela 1). 4 estudos foram considerados de alta qualidade e 1 de média. Nenhum dos estudos realizou cálculo de amostra. Porém, todos tiveram calibragem dos avaliadores. Em todos os estudos os indivíduos do grupo controle são da mesma fonte do grupo teste. Nenhum paciente foi perdido durante o estudo.

Tabela 1 - Resultados de qualidade escala Newcastle-Ottawa

	BROEKEMA ET AL 2014	CLEMM ET AL 2016	BACCI ET AL 2010	GÓMEZ- MORENO ET AL 2016	GOMEZ- MORENO ET AL 2018
SELEÇÃO (MAX 7)	4	6	5	6	6
COMPARAÇÃO (MAX 2)	1	2	2	2	2
RESULTADOS (MAX 3)	2	2	3	3	3
ESTATÍSTICA (MAX 2)	2	2	2	2	2
TOTAL (MAX 14)	9	12	12	13	13

Quadro 3 - Descrição dos estudos incluídos - continua

AUTOR	GRUPOS	DROGAS UTILIZADAS	PROCEDIMENTOS	ANÁLISE DE SANGRAMENTO	EVENTOS	RESOLUÇÃO
BROEKEMA ET AL. 2014	Grupo controle 103 Grupo anticoagulado 103	Inibidor vitamina k (INR 1,8-3,5) Antiagregante	Instalação de implantes	Severo: retorno ao hospital Moderado: controle em casa	0	-
BACCI ET AL. 2010	Grupo anticoagulado 50 Grupo controle 109	Inibidores de vitamina k (INR >1,8)	Implantes Levantamento de seio maxilar (traumático e atraumático)	Semi-quantitativo; 1-sem sangramento 2- sangramento leve 3-sangramento moderado, com coágulos requerendo medidas adicionais. 4- Sangramento severo, necess intervenção médica.	5 casos de sangramento 2 moderados grupo 1 3 no grupo controle	Compressão local com gaze embebida em AT
CLEMM ET AL. 2016	Grupo anticoagulado 117 Grupo controle 447	Antiagregantes Inibidores de vit K (INR 2,62 +/- 0,52) Inibidores vit K em ponte heparina (INR 1,95 +/- 0,47) Anticoagulantes orais diretos.	Implante unitário Implantes múltiplos Implante + regeneração óssea guiada Levantamento de seio com ou sem implante imediato, Enxertos horizontal Enxerto vertical	Observação pelo paciente	7 casos de sangramento 3 no grupo sem AT 4 grupo AT: 2 inibidores de Vit K 1 em ponte 1 antiagregante	Específico para cada caso

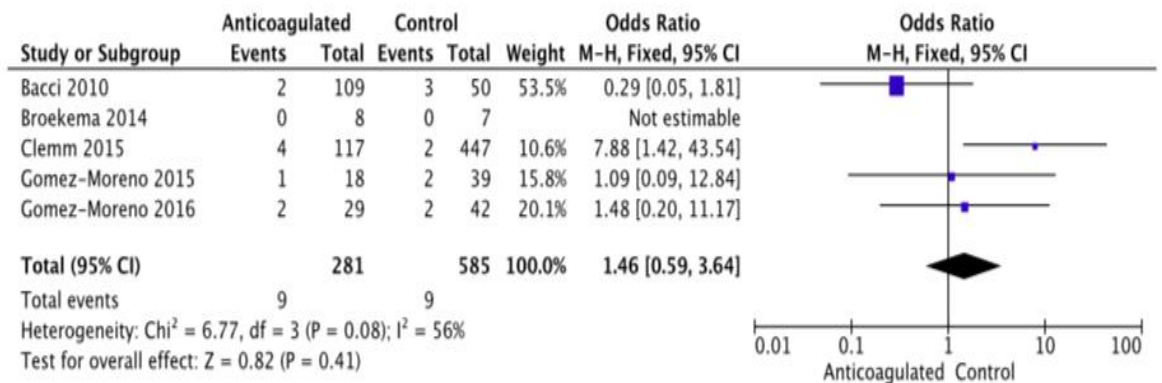
Quadro 3 - Conclusão

<p>GÓMEZ-MORENO et al 2016</p>	<p>Grupo anticoagulado 18 Grupo controle 39</p>	<p>Rivaroxaban</p>	<p>Instalação de implantes</p>	<p>Semi-quantitativo; 1-sem sangramento 2- sangramento leve 3- sangramento moderado, com coágulos Requerendo medidas adicionais. 4- sangramento severo, necess intervenção médica.</p>	<p>3 casos de sangramento 1 grupo teste 2 controle</p>	<p>Compressão local com gaze embebida em AT por 1 hora</p>
<p>GÓMEZ-MORENO et al 2015</p>	<p>Grupo anticoagulado 29 Grupo controle 42</p>	<p>Dabigatran</p>	<p>Instalação de implantes</p>	<p>Semi-quantitativo; 1-sem sangramento 2- sangramento leve 3-sangramento moderado, com coágulos Requerendo medidas adicionais. 4- sangramento severo, necessidade de intervenção médica.</p>	<p>4 casos de sangramento 2 teste 2 controle</p>	<p>Compressão local com gaze embebida em AT por 1 hora</p>

5.4 Meta análise

A meta análise (figura 4) foi realizada comparando os pacientes anticoagulados com os pacientes normorreativos. A chance de ocorrer sangramento entre os grupos não foi considerada como sendo estatisticamente significativa (OR = 1.46; 95% CI 0.59-3.64, $P = 0.41$). A heterogeneidade foi considerada alta ($\text{Chi}^2=6.77$, $\text{df}=3$ $P=0.08$), $I^2 = 56\%$.

Figura 4 - Forest plot para evento sangramento, comparando os grupos anticoagulado e controle.



6 DISCUSSÃO

6.1 Resumo dos principais resultados

Esta revisão sistemática avaliou a ocorrência eventos hemorrágicos nos pacientes submetidos a cirurgia para reabilitação implanto-suportada, incluindo as terapias regenerativas para possibilitar a instalação dos implantes. Os estudos prospectivos que foram incluídos, avaliaram a presença de sangramento durante e após procedimentos relacionados à instalação de implantes osseointegrados, tais como: instalação de 1 ou mais implantes com ou sem regeneração simultânea, levantamento de seio maxilar por janela lateral, com instalação imediata de implantes e em 2 fases, e técnica de Summers, reabertura de implantes unitários e múltiplos, incisão perióstica para liberação de retalho nos casos de regeneração óssea guiada, não havendo homogeneidade entre os procedimentos.

Nenhum dos estudos incluídos nesta revisão relatou sangramento pós-operatório importante, independente do procedimento realizado, que tenham sido necessárias manobras além das medidas locais de compressão para controle de sangramento.

6.2 Qualidade das evidências, limitações e potenciais vieses no processo de revisão

A primeira dificuldade para a obtenção de estudos de qualidade, se dá pelo fato de existirem poucos estudos prospectivos na literatura mundial, que abordem este tema. No entanto, algumas dificuldades no cumprimento desses critérios de qualidade nesses tipos de estudos podem ser observadas como a dificuldade em se obter os grupos com as características a serem analisadas (medicação utilizada, comorbidades, procedimento a ser realizado entre outros). A segunda é que a maioria dos estudos avaliam sangramento em exodontias e não especificamente em instalação de implantes.

Os estudos selecionados foram classificados, qualitativamente, utilizando a escala *Newcastle-Ottawa*, onde quatro foram considerados de alta qualidade (BACCI et al., 2011; CLEMM et al., 2016; GOMEZ-MORENO et al., 2016a, 2016b) e um de qualidade média (BROEKEMA et al., 2014).

Os quatro estudos considerados de alta qualidade, cumpriram importantes critérios de qualidade, como mascaramento e calibração de examinadores, grupo controle (não anticoagulado) com características semelhantes ao grupo teste (anticoagulado), correto acompanhamento e um protocolo eficiente para avaliação de hemorragia pós-operatória.

Um único estudo foi considerado de qualidade metodológica moderada, especificamente, devido à falta de cálculo do tamanho da amostra, gerenciamento de fatores de confusão, pelos procedimentos não terem sido realizados pelo mesmo cirurgião, pela avaliação de sangramento ter sido subjetiva, cabendo ao paciente avaliar, exceto nos casos de sangramento severo, onde o mesmo foi orientado a retornar ao local onde foi realizado o procedimento.

Todas as características acima mencionadas devem ser contabilizadas ao interpretar os resultados da presente revisão. No entanto, apesar dos fatores atuais de confusão e da qualidade dos estudos incluídos na meta-análise, o resultado desses estudos pode ser considerado bastante semelhante, mesmo com a alta heterogeneidade estatística encontrada ($\text{Chi}^2= 6.77 - I^2=56\%$).

Frequentemente existirá heterogeneidade nos estudos de meta análise (HIGGINS et al., 2003), mesmo que esta não seja detectada estatisticamente (HIGGINS et al., 2019). Esta heterogeneidade, mesmo associada a resultados similares dos trabalhos incluídos, é uma das limitações das revisões sistemáticas. Isso demonstra que o resultado deste trabalho, mesmo tendo desfecho clinicamente relevante, pode ser de baixa evidência científica. Em especial, os trabalhos incluídos neste estudo são do tipo Coorte, em virtude de não ser possível estudos de ensaios clínicos randomizados do fator avaliado. Isto aumenta a possibilidade de vieses. Além do mais, devido a baixa quantidade de estudos incluídos, não foi possível aplicar meta regressão ou realizar uma análise estratificada e por subgrupos. Da mesma forma, essa quantidade dificulta a análise de vieses de publicação (DALTON; BOLEN; MASCHA, 2016).

6.3 Acordo e desacordo com outros estudos e revisões

Mesmo não existindo uma homogeneidade na avaliação do sangramento pós-operatório entre os estudos, o resultado da meta-análise dos estudos incluídos, em relação ao sangramento pós-operatório, não foi estatisticamente significativo entre os grupos utilizando anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários, em relação ao grupo controle ($p=0.41$).

Este resultado está de acordo com a literatura atual, inclusive com revisões sistemáticas anteriores que avaliaram o risco de hemorragia pós-operatória após a

cirurgias orais menores. (DÉZSI; DÉZSI; DÉZSI, 2017; KÄMMERER et al., 2015; MADRID; SANZ, 2009; SHI et al., 2017).

Entre estas, somente duas revisões avaliaram adicionalmente a instalação de implantes. Madrid e Sanz (MADRID; SANZ, 2009) realizaram uma revisão sistemática para avaliar sangramento em cirurgia para instalação de implantes em pacientes anticoagulados com varfarina. Porém, não encontraram na literatura estudos clínicos prospectivos que avaliassem instalação de implantes nestes pacientes, mas sim de outros procedimentos cirúrgicos. Sendo assim, fizeram um paralelo destes procedimentos com os de instalação de implantes, concluindo não existiria risco de eventos hemorrágicos graves na instalação de implantes. Porém, além de avaliar somente o uso da varfarina, não concluem sobre procedimentos de enxertia.

A outra revisão, dentre aquelas, foi realizado por Shi et al. (2017). Uma revisão sistemática com meta análise, avaliaram outras medicações anticoagulantes, além da varfarina. Concluíram, corroborando com os resultados deste estudo, que não existe um risco maior de hemorragia nos pacientes anticoagulados. Porém, o estudo não se limita somente aos procedimentos cirúrgicos para instalação de implantes ou enxertos ósseos, mas também inclui exodontias.

Neste estudo, optou-se por avaliar estudos clínicos que avaliassem somente procedimentos relacionados a instalação de implantes osseointegrados, pelo fato de que normalmente a sutura provê aproximação dos bordos o que favorece a hemostasia, diferentemente da exodontia, cuja sutura somente mantém o coágulo em posição.

Isto foi observado no estudo de Broekema e colaboradores, que avaliou pacientes que foram submetidos desde a instalação de implantes, até a apicectomias. Não exibiram maior sangramento pós-operatório, em comparação a extrações dentárias. Os autores atribuíram este achado à eficaz coaptação de bordas que normalmente ocorre nas cirurgias para colocação de implantes, que por vezes não é possível em exodontias (BROEKEMA et al., 2014).

Nos estudos clínicos incluídos, utilizou-se manobras locais simples com gaze embebida em AT para hemostasia pós-operatória.

O risco de tromboembolismo com a suspensão do fármaco é superior ao risco de sangramentos severos em cirurgias orais menores, devendo ser muito bem calculado esse equilíbrio (DÉZSI; DÉZSI; DÉZSI, 2017; FORTIER; SHROFF; REEBYE, 2018; GOMEZ-MORENO et al., 2016a; SAHAR-HELFT et al., 2018; WAHL et al., 2015).

Os inibidores de vitamina K são os fármacos mais estudados, dentre os anticoagulantes, talvez por ser o fármaco mais utilizado e mais antigo (FIRRIOLO; HUPP, 2012; STEED; SWANSON, 2016). O risco de hemorragia é extremamente baixo quando a terapia está dentro do limite terapêutico da droga, INR de 2 a 4, (MADRID; SANZ, 2009), estando muito bem fundamentado na literatura o risco mínimo de hemorragias severas e os protocolos de intervenção cirúrgica nestes pacientes (FIRRIOLO; HUPP, 2012). Bacci et al. (2011) realizaram um estudo avaliando a instalação de implantes em pacientes em terapia antitrombótica com varfarina. Dos 50 pacientes anticoagulados, 2 tiveram sangramento pós-operatório moderado. Comparativamente, ocorreram 3 eventos hemorrágicos moderado no grupo não anticoagulado. Concluíram que a instalação de implantes nestes pacientes pode ser realizada sem interrupção da medicação, utilizando somente medidas locais de hemostasia.

Para contornar as desvantagens da utilização dos inibidores de vitamina K, como as interações medicamentosas, interações alimentares, necessidade de monitoramento contínuo, tempo para se alcançar o limite terapêutico (ELLIS; JOHN CAMM; DATTA, 2015; FAKHRI et al., 2013; SAHAR-HELFT et al., 2018), os novos anticoagulantes orais foram desenvolvidos. Porém, poucos estudos existem sobre procedimentos cirúrgicos nos pacientes que utilizam estes novos fármacos. Existia um receio em submeter estes pacientes a procedimentos cirúrgicos, pois não há um antídoto para reverter a ação do medicamento caso haja evento hemorrágico (GOMEZ-MORENO et al., 2016a). Sendo assim, Gomez-Moreno et al. (2016), realizaram um estudo prospectivo para avaliar sangramento pós-operatório, após

instalação de implantes, em pacientes que utilizam Rivaroxaban, sem alteração da dose. Não encontraram diferença estatística entre o grupo que utilizava o medicamento e o grupo de pacientes saudáveis. Porém, não foram realizados procedimentos de enxertia e limitaram em a instalação concomitante de implantes em 3 na região anterior e 2 na região posterior. Isto pode ter diminuído a chance de um sangramento pós-operatório.

O mesmo resultado foi encontrado em um outro estudo, com mesmo delineamento e metodologia, sobre o anticoagulante oral direto Dabigatran, realizado pelos mesmos autores (GOMEZ-MORENO et al., 2016b). Porém, neste, o procedimento foi realizado após 12 horas da última dose do medicamento e retomado após 8 horas do procedimento cirúrgico, havendo de uma certa forma uma alteração da posologia, podendo ser um viés importante,

Clemm et al. (2016) realizaram um estudo mais amplo avaliando 117 pacientes em terapia anticoagulante, envolvendo utilização de antiagregantes plaquetários, inibidores de vitamina K, anticoagulantes orais diretos e pacientes em ponte com heparina de baixo peso molecular comparando com um grupo controle de 447 pacientes sem comorbidades. Os procedimentos variaram desde instalação de 1 implante a levantamento de seio maxilar e instalação de múltiplos implantes. Ocorreram 7 eventos hemorrágicos, sendo 3 no grupo controle e 4 no grupo anticoagulado. Em 6 dos eventos, havia sido realizado incisão perióstica para mobilidade do retalho. Dos eventos hemorrágicos, 1 ocorreu em paciente em ponte com LWMH, 2 com inibidores de vitamina K e 1 antiagregado. Concluíram que não houve diferença estatística entre os grupos, corroborando com o resultado deste estudo.

7 CONCLUSÃO

Com as limitações deste estudo, conclui-se:

- 1- O risco de hemorragias severas em pacientes submetidos a instalação de implantes é muito baixo, não necessitando de suspensão ou alteração do protocolo antitrombótico instituído.
- 2- No caso dos inibidores de vitamina K, desde que o INR esteja dentro dos limites terapêuticos (INR:2-3,5).
- 3- Em relação aos novos anticoagulantes orais, não é necessária a alteração da mesma forma, desde que não exista outra desordem que altere a hemostasia.
- 4- Somente as medidas locais com ácido tranexâmico são suficientes para promover a hemostasia, embora tenha outras medidas que podem ser utilizadas com conjunto.
- 5- Existe a necessidade de serem realizados mais estudos clínicos prospectivos de alta qualidade para confirmar esse resultado, especialmente em relação aos novos anticoagulantes orais diretos.

REFERÊNCIAS

ANGIOLILLO, D. J.; UENO, M.; GOTO, S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 74, n. 4, p. 597–607, abr. 2010.

BACCI, C. et al. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: A prospective case-control study. **Clinical Oral Implants Research**, v. 22, n. 2, p. 151–156, fev 2011.

BAJKIN, B. V. et al. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. **The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v. 53, n. 1, p. 39–43, jan. 2015.

BERNDT, M. C.; METHAROM, P.; ANDREWS, R. K. Primary haemostasis: newer insights. **Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia**, v. 20 Suppl 4, p. 15–22, mai 2014.

BOMBELI, T.; SPAHN, D. R. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. **British Journal of Anaesthesia**, v. 93, n. 2, p. 275–287, ago. 2004.

BONNEFOY, A. et al. Thrombospondin-1 controls vascular platelet recruitment and thrombus adherence in mice by protecting (sub)endothelial VWF from cleavage by ADAMTS13. **Blood**, v. 107, n. 3, p. 955–964, 1 fev. 2006.

BRAHAM, S. et al. Evaluation of a new PT-INR monitoring system in patients with the antiphospholipid syndrome. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 38, n. 5, p. 497–504, out. 2016.

BROEKEMA, F. I. et al. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. **British Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 52, n. 3, p. e15-9, mar 2014.

BROOS, K. et al. Platelets at work in primary hemostasis. **Blood Reviews**, v. 25, n. 4, p. 155–167, jul. 2011.

CARTER, G. et al. Current concepts of the management of dental extractions for patients taking warfarin. **Australian Dental Journal**, v. 48, n. 2, p. 89–96; quiz 138, jun. 2003a.

CARTER, G. et al. Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the**

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, v. 61, n. 12, p. 1432–1435, dez. 2003b.

CHAMBRONE, L. et al. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 37, n. 7, p. 675–684, jul. 2010.

CIMMINO, G.; GOLINO, P. Platelet biology and receptor pathways. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 6, n. 3, p. 299–309, jun. 2013.

CLEMM, R. et al. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. **Clinical Oral Implants Research**, v. 27, n. 10, p. 1274–1282, out 2016.

DALE, G. L. et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. **Nature**, v. 415, n. 6868, p. 175–179, 10 jan. 2002.

DE ALMEIDA BARROS MOURÃO, C. F. et al. The use of platelet-rich fibrin as a hemostatic material in oral soft tissues. **Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 22, n. 3, p. 329–333, set. 2018.

DE ALMEIDA BARROS MOURÃO, C. F. et al. Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. **Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 23, n. 3, p. 381–386, set. 2019.

DÉZSI, C. A.; DÉZSI, B. B.; DÉZSI, A. D. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. **The European Journal of General Practice**, v. 23, n. 1, p. 196–201, dez. 2017.

DORNBOS, D.; NIMJEE, S. M. Reversal of Systemic Anticoagulants and Antiplatelet Therapeutics. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 29, n. 4, p. 537–545, out. 2018.

EFFRON, M. B.; GIBSON, C. M. Dual (Anticoagulant Plus Single Antiplatelet) vs Triple (Anticoagulant Plus Dual Antiplatelet) Antithrombotic Therapy - “Real World” Experience. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 60, n. 4–5, p. 531–536, fev. 2018.

ELLIS, G.; JOHN CAMM, A.; DATTA, S. N. Novel anticoagulants and antiplatelet agents; a guide for the urologist. **BJU international**, v. 116, n. 5, p. 687–696, nov. 2015.

FAKHRI, H.-R. et al. Tutorial in oral antithrombotic therapy: biology and dental implications. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirurgia Bucal**, v. 18, n. 3, p. e461-472, 1 mai 2013.

FARNDAL, R. W. et al. The role of collagen in thrombosis and hemostasis. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 2, n. 4, p. 561–573, abr. 2004.

FENGER-ERIKSEN, C. et al. Reduced perioperative blood loss in children undergoing craniostomosis surgery using prolonged tranexamic acid infusion: a randomised trial. **British Journal of Anaesthesia**, v. 122, n. 6, p. 760–766, jun. 2019.

FERREIRA, C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 5, p. 416–421, 2010.

FIRRIOLO, F. J.; HUPP, W. S. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 113, n. 4, p. 431–441, abr. 2012.

FORTIER, K.; SHROFF, D.; REEBYE, U. N. Review: An overview and analysis of novel oral anticoagulants and their dental implications. **Gerodontology**, v. 35, n. 2, p. 78–86, jun 2018.

GOMEZ-MORENO, G. et al. Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. **Clinical Oral Implants Research**, v. 27, n. 6, p. 730–733, 2016a.

GOMEZ-MORENO, G. et al. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran. **Clinical Oral Implants Research**, v. 29, n. 6, p. 644–648, 2016b.

GUO, X. et al. The effect of haemostatic agents on early healing of the extraction socket. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46, n. 7, p. 766–775, jul. 2019.

HARFOUSH, M.; BOUTROS, E.; AL-NASHAR, A. Evaluation of topical application of platelet rich fibrin (PRF) in homeostasis of the bleeding after teeth extraction in patients taking warfarin. **International Dental Journal of Students Research**, v. VOLUME 4 ISSUE 3, p. 144–147, out. 2016.

HIRSH, J. et al. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**, v. 133, n. 6 Suppl, p. 71S-109S, jun. 2008.

IWABUCHI, H. et al. Evaluation of postextraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. **BMJ Open**, v. 4, n. 12, p. e005777, dez 2014.

JESKE, A. H. et al. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 134, n. 11, p. 1492–1497, nov. 2003.

JURK, K.; KEHREL, B. E. Platelets: physiology and biochemistry. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 31, n. 4, p. 381–392, 2005.

KÄMMERER, P. W. et al. Oral surgery during therapy with anticoagulants-a

systematic review. **Clinical Oral Investigations**, v. 19, n. 2, p. 171–180, mar. 2015.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ** (Clinical research ed.), v. 339, p. b2700, 21 jul. 2009.

MADRID, C.; SANZ, M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. **Clinical Oral Implants Research**, v. 20, p. 96–106, set 2009.

MEGA, J. L.; SIMON, T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. **Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 281–291, 18 jul. 2015.

MIRON, R. J. et al. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. **Tissue Engineering. Part B, Reviews**, v. 23, n. 1, p. 83–99, fev 2017.

MUELLER, S. et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 3, p. 247–254, mar. 2014.

PALTA, S.; SAROA, R.; PALTA, A. Overview of the coagulation system. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 58, n. 5, p. 515–523, set. 2014.

PATEL, J. P. et al. Managing direct oral anticoagulants in patients undergoing dentoalveolar surgery. **British Dental Journal**, v. 222, n. 4, p. 245–249, 24 fev. 2017.

PRYZDIAL, E. L. G. et al. Blood coagulation dissected. **Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis**, v. 57, n. 4, p. 449–457, ago. 2018.

QUEIROZ, S. I. M. L. et al. Tranexamic acid as a local hemostasis method after dental extraction in patients on warfarin: a randomized controlled clinical study. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 6, p. 2281–2289, jul. 2018.

SAHAR-HELFT, S. et al. Dental treatment in the era of new anti-thrombotic agents. **International Dental Journal**, v. 68, n. 3, p. 131–137, jun. 2018.

SAMMARTINO, G. et al. Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. **Journal Oral Implantology**, v. 37, n. 6, p. 681–90, 2011.

SARKAR, S. et al. Efficacy of Platelet Rich Fibrin versus chitosan as a hemostatic agent following dental extraction in patients on antiplatelet therapy. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 9, n. 4, p. 336–339, dez. 2019.

SHI, Q. et al. Post-operative bleeding risk in dental surgery for patients on oral anticoagulant therapy: A meta-analysis of observational studies. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 58, fev 2017.

SIVOLELLA, S. et al. Managing dentoalveolar surgical procedures in patients taking new oral anticoagulants. **Odontology**, v. 103, n. 3, p. 258–263, 2015.

STEED, M. B.; SWANSON, M. T. Warfarin and Newer Agents: What the Oral Surgeon Needs to Know. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 28, n. 4, p. 515–521, nov. 2016.

VAN DIERMEN, D. E. et al. Treating dental patients who use oral antithrombotic medication: a survey of dentists in the Netherlands. **Journal of the American Dental Association**, v. 142, n. 12, p. 1376–1382, dez. 2011.

WAHL, M. J. et al. Dental surgery in anticoagulated patients--stop the interruption. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 119, n. 2, p. 136–157, fev. 2015.

WELLS, G. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. **Online**, 2013. Disponível em http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso: 21 mai. 2019

APENDICE A – Formulários de extração de dados dos estudos incluídos**Citation Evaluation Form**

Citation and publication status: Bacci 2010

Location of trial

Private practice: ()

University/hospital: (X)

Country: Italy

I. Type of Study

1. Prospective cohort study : (X)

2. Other

II. Type of Participants (proceed bellow if Step I met inclusion criteria):

1. Clinicall examination involving clinical, radiographic outcomes performed at patients` admission:

Yes No

2. Statistical analysis performed to investigate the association between anticoagulant with or without bleeding

Yes No

3. Absence of patients with a history of known systemic diseases that could influence bleeding.

Yes No

III. Characteristics of the study (proceed below if Step I and II met inclusion criteria)

1. Participants/ implants: 159 patients (496 implants)

2. Groups:

Control: 109 patients

Test (by therapy): 50 patients

3. Bleeding scale/ complication definition:

I) No bleeding.

II) mild bleeding, defined as minor oozing from the wound incision controlled with compressive gauze only

III) moderate bleeding, associated with the presence of large clots continuously disrupting the surgical area and requiring additional local haemostatic measures

IV) Severe bleeding, requiring further medical control of coagulation.

4. Type of anticoagulant therapy/ time: Warfarin for more than 6 months.

5. INR value: > 1.8, confirmed before surgery.

6. Follow up period: 3 days, 8 days.

IV. Outcomes

1. Raw data

Group	Patients (n)	No bleeding	Mild Bleeding	Moderate Bleeding	Severe Bleeding	Onset
Control	50	48	0	2	0	2 days
Test	109	106	0	3	0	2 days

V. Conclusions

According to our preliminary results, local haemostasis in dental implant surgery is able to prevent bleeding complications in patients on oral anticoagulants, allowing these surgical procedures to be performed on an outpatient basis.

VI. Completeness of the follow-up will be based in the following questions:

1. Was the number of subjects at baseline and at the completion of the follow-up period interval reported? yes no
2. All patients completed the study yes no (if no answer item 3)
3. Reasons for drop-outs: Not applicable.

VI. Source of funding : Not mentioned.

VII. Conflict of interest : Not mentioned.

Citation Evaluation Form

Citation and publication status: **Clemm 2015**

Location of trial

Private practice: ()

University/hospital: (X)

Country: **Germany**

I. Type of Study

1. Prospective cohort study : (X)

2. Other

II. Type of Participants (proceed bellow if Step I met inclusion criteria):

1. Clinically examination involving clinical, radiographic outcomes performed at patients` admission:

Yes No

2. Statistical analysis performed to investigate the association between anticoagulant with or without bleeding

Yes No

3. Absence of patients with a history of known systemic diseases that could influence bleeding.

Yes No

4. Absence of patients with a history of known periodontal diseases that could influence bleeding.

Yes No

III. Characteristics of the study (proceed below if Step I and II met inclusion criteria)

1. Participants/ implants: 564 patients

2. Groups:

Control: 447 patients

Test (by therapy): 117 patients

3. Bleeding scale/ complication definition:

I) low bleeding, defined as minimal blood flow from the incision, controllable via local wound compression)

II) moderate bleeding, associated with the presence of large clots requiring additional local hemostatic measures

III) Severe bleeding, additional hemostatic measures, wound revisions and further controlling.

4. Type of anticoagulant therapy/ time: Platelet aggregation inhibitors (PAI); Vitamin K inhibitors; Vitamin K inhibitors bridged with LMWH; direct oral anticoagulants (DOACs).
Time not mentioned.

5. INR value: 1.95 ± 0.47 for the bridging group and 2.62 ± 0.52 for the Vitamin-K inhibitor group (only for vitamin K?)

\6. Follow up period: 1 day, 10 days.

IV. Outcomes

1. Raw data

Group	Patients (n)	Low Bleeding	Moderate Bleeding	Severe Bleeding
Control	447	17	420	10

Vitamin K inhibitors	K	30	2	25	3
Vitamin K inhibitors bridging with LMWK	K	8	0	6	2
PAI		63	7	49	7
DOACS		16	3	11	2

V. Conclusions

1. The occurrence of a thromboembolic complication in patients continuing their anticoagulation therapy in terms of oral surgical procedures is unlikely
2. The postoperative bleeding risk after implant surgery and/or bone grafting procedures is very low in patients continuing their AT
3. It is hypothesized that the cessation of Vitamin-K inhibitors and bridging with LMWH is associated with a higher postoperative bleeding risk and probably a higher risk of thromboembolic complications
4. Most of the postoperative bleedings are easily controllable via local hemostatic measures
5. The AT with DOACs does not significantly increase

VI. Completeness of the follow-up will be based in the following questions:

1. Was the number of subjects at baseline and at the completion of the follow-up period interval reported? yes no
2. All patients completed the study yes no (if no answer item 3)
3. Reasons for drop-outs: Not applicable.

VI. Source of funding : Not mentioned.

VII. Conflict of interest : Mentioned.

Citation Evaluation Form

Citation and publication status: Gomes-Moreno 2015

Location of trial

Private practice: ()

University/hospital: (X)

Country: Spain

I. Type of Study

1. Prospective cohort study : (X)

2. Other

II. Type of Participants (proceed bellow if Step I met inclusion criteria):

1. Clinically examination involving clinical, radiographic outcomes performed at patients` admission:

Yes No

2. Statistical analysis performed to investigate the association between anticoagulant with or without bleeding

Yes No

3. Absence of patients with a history of known systemic diseases that could influence bleeding.

Yes No

4. Absence of patients with a history of known periodontal diseases that could influence bleeding.

Yes No

III. Characteristics of the study (proceed below if Step I and II met inclusion criteria)

1. Participants/ implants: 57 patients

2. Groups:

Control: 39 patients

Test (by therapy): 18 patients

3. Bleeding scale/ complication definition: Same as Bacci 2010

I) No bleeding.

II) mild bleeding, defined as minor oozing from the wound incision controlled with compressive gauze only

III) moderate bleeding, associated with the presence of large clots continuously disrupting the surgical area and requiring additional local haemostatic measures

IV) Severe bleeding, requiring further medical control of coagulation.

4. Type of anticoagulant therapy/ time: Rivaroxaban for over 6 months.

5. INR value: **Not mentioned.**

\6. Follow up period: 8 days.

IV. Outcomes

1. Raw data

Group	Patients (n)	No bleeding	Mild Bleeding	Moderate Bleeding	Severe Bleeding
Control	39	17	0	1	0
Test	18	37	0	2	0

V. Conclusions

In conclusion, the present study found no statistically significant difference in the number of bleeding complications between rivaroxaban patients and a systemically healthy control group. Although the study had a small patient sample, this suggests that dental implant surgery in patients in treatment by the anticoagulant oral rivaroxaban can be performed safely in an outpatient setting applying local hemostatic measures; there is no need to interrupt or modify the coagulant dose.

VI. Completeness of the follow-up will be based in the following questions:

1. Was the number of subjects at baseline and at the completion of the follow-up period interval reported? yes no
2. All patients completed the study yes no (if no answer item 3)
3. Reasons for drop-outs: Not applicable.

VI. Source of funding : Not mentioned.

VII. Conflict of interest : Mentioned.

Citation Evaluation Form

Citation and publication status: Gomes-Moreno 2016

Location of trial

Private practice: ()

University/hospital: (X)

Country: Spain

I. Type of Study

1. Prospective cohort study : (X)

2. Other

II. Type of Participants (proceed bellow if Step I met inclusion criteria):

1. Clinically examination involving clinical, radiographic outcomes performed at patients` admission:

Yes No

2. Statistical analysis performed to investigate the association between anticoagulant with or without bleeding

Yes No

3. Absence of patients with a history of known systemic diseases that could influence bleeding.

Yes No

4. Absence of patients with a history of known periodontal diseases that could influence bleeding.

Yes No

III. Characteristics of the study (proceed below if Step I and II met inclusion criteria)

1. Participants/ implants: 71 patients

2. Groups:

Control: 42 patients

Test (by therapy): 29 patients

3. Bleeding scale/ complication definition: Same as Bacci 2010

I) No bleeding.

II) mild bleeding, defined as minor oozing from the wound incision controlled with compressive gauze only

III) moderate bleeding, associated with the presence of large clots continuously disrupting the surgical area and requiring additional local haemostatic measures

IV) Severe bleeding, requiring further medical control of coagulation.

4. Type of anticoagulant therapy/ time: Oral dabigatran for over 6 months.

5. INR value: **Not mentioned.**

\6. Follow up period: 3 days, 8 days.

IV. Outcomes

1. Raw data

Group	Patients (n)	No bleeding	Mild Bleeding	Moderate Bleeding	Severe Bleeding
Control	42	27	2	0	0
Test	29	40	2	0	0

V. Conclusions

In conclusion, the present study found no statistically significant difference in the number of bleeding complications between dabigatran patients and systemically healthy control subjects. Dental implant surgery in patients taking dabigatran can be performed safely 12 h since the last dose of dabigatran, applying local hemostatic measures and resuming the prescribed medication regime 8 h after surgery.

VI. Completeness of the follow-up will be based in the following questions:

1. Was the number of subjects at baseline and at the completion of the follow-up period interval reported? yes no
2. All patients completed the study yes no (if no answer item 3)
3. Reasons for drop-outs: Not applicable.

VI. Source of funding : Not mentioned.

VII. Conflict of interest : Mentioned.

Citation Evaluation Form

Citation and publication status: Broekema 2014

Location of trial

Private practice: ()

University/hospital: (X)

Country: Netherlands

I. Type of Study

1. Prospective cohort study : (X)

2. Other

II. Type of Participants (proceed below if Step I met inclusion criteria):

1. Clinically examination involving clinical, radiographic outcomes performed at patients` admission:

Yes No

2. Statistical analysis performed to investigate the association between anticoagulant with or without bleeding

Yes No

3. Absence of patients with a history of known systemic diseases that could influence bleeding.

Yes No

III. Characteristics of the study (proceed below if Step I and II met inclusion criteria)

1. Participants/ implants: 206 patients (surgery)

2. Groups:

Control: 103 patients

Test (by therapy): 103 patients

3. Bleeding scale/ complication definition:

I) Severe, if the patient returned to hospital to stop bleeding.

II) mild bleeding, home controlled with compressive gauze only

4. Type of anticoagulant therapy/ time: Warfarin and Thrombocyte aggregation inhibitors.

5. INR value: > 1.8, confirmed 72 h before surgery.

6. Follow up period:, 7 days – phone .

IV. Outcomes

1. Raw data

Group	Patients (n)	No bleeding	Mild Bleeding	Severe Bleeding
Control	103	96	7	0
Test	103	101	2	0

V. Conclusions

According to our results, local haemostasis, compression with gauze soaked with tranexamic acid, in dental surgery is able to prevent bleeding complications in patients on oral anticoagulants, allowing these surgical procedures to be performed on an outpatient basis.

VI. Completeness of the follow-up will be based in the following questions:

1. Was the number of subjects at baseline and at the completion of the follow-up period interval reported? yes no
2. All patients completed the study yes no (if no answer item 3)
3. Reasons for drop-outs: Not applicable.

VI. Source of funding : Not mentioned.

VII. Conflict of interest : mentioned.

APÊNDICE B – Escala Newcastle-Ottawa de cada estudo adaptada para esta revisão.

Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: a prospective case–control study

Bacci et al, 2010

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection, Outcome and Statistics categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Sample Size calculation

- a) Yes*
- b) No (X)

2) Representativeness of the patients who take anticoagulants

- a) truly representative of the average sample of patients* (X)
- b) somewhat representative of the average sample of patients *
- c) no description of the derivation of the group

3) Selection of the controlr patients

- a) drawn from the same source as the anticoagulant patients* (X)
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the patients

4) Ascertainment of patient condition

- a) secure patient record.* (X)
- b) structured interview/questionnaire *
- c) written self report
- d) no description

5) Demonstration that outcomes of interest were not present at start of study

- a) yes* (X)
- b) no.

6) Training / calibration of assessors of clinical outcomes

- a) yes* (X)
- b) no

7) Description of clear inclusion/exclusion criteria

- a) yes* (X)
- b) no

Comparability

- 1) Comparability of groups (patients) on the basis of the design or analysis
 - a) all patients received similar implant therapy* (X)
 - b) not all patients received similar implant therapy

- 2) Management of confounders (e.g. smoking, systemic conditions, prosthetic rehabilitation, bone quality, gender, etc.)*
 - a) study control for confounders* (X)
 - b) study do not control for confounders (unadjusted analysis)

Outcome

- 1) Assessment of clinical conditions
 - a) independent blind assessment regarding the occurrence of bleeding*
 - b) non blinded assessment
 - c) self report (X)
 - d) no description

- 2) Were the definitions and the assessment of bleeding clearly reported?
 - a) yes* (X)
 - b) no

- 3) Adequacy of follow up of patients (Só usaremos essa ferramenta se considerarmos sangramento pós operatório)
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost $\geq 70\%$ follow up,
or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate $< 70\%$ and no description of those lost
 - d) no statement

Statistics

- 1) Validity of statistical analysis
 - a) valid* (X)
 - b) invalid
 - c) unclear or not reported

- 2) Unit of analysis (response rate) reported in the statistical model
 - a) number of patients and/or implants per groups*
 - b) percentage of patients per group
 - c) unclear or not reported

**Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study
Clemm et al., 2015**

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection, Outcome and Statistics categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Sample Size calculation

- c) Yes*
- d) No (X)

2) Representativeness of the patients who take anticoagulants

- a) truly representative of the average sample of patients* (X)
- b) somewhat representative of the average sample of patients *
- c) no description of the derivation of the group

3) Selection of the controlr patients

- a) drawn from the same source as the anticoagulant patients* (X)
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the patients

4) Ascertainment of patient condition

- a) secure patient record.* (X)
- b) structured interview/questionnaire *
- c) written self report
- d) no description

5) Demonstration that outcomes of interest were not present at start of study

- a) yes* (X)
- b) no.

6) Training / calibration of assessors of clinical outcomes

- a) yes* (X)
- b) no

7) Description of clear inclusion/exclusion criteria

- a) yes* (X)
- b) no

Comparability

- 2) Comparability of groups (patients) on the basis of the design or analysis
- c) all patients received similar implant therapy* (X)

d) not all patients received similar implant therapy

2) Management of confounders (e.g. smoking, systemic conditions, prosthetic rehabilitation, bone quality, gender, etc.)*

a) study control for confounders* (X)

b) study do not control for confounders (unadjusted analysis)

Outcome

1) Assessment of clinical conditions

a) independent blind assessment regarding the occurrence of bleeding*

b) non blinded assessment (X)

c) self report (X)

d) no description

2) Were the definitions and the assessment of bleeding clearly reported?

a) yes* (X)

b) no

3) Adequacy of follow up of patients (Só usaremos essa ferramenta se considerarmos sangramento pós operatório)

a) complete follow up - all subjects accounted for * (X)

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost $\geq 70\%$ follow up,

or description provided of those lost) *

c) follow up rate $< 70\%$ and no description of those lost

d) no statement

Statistics

2) Validity of statistical analysis

a) valid* (X)

b) invalid

c) unclear or not reported

2) Unit of analysis (response rate) reported in the statistical model

a) number of patients and/or implants per groups* (X)

b) percentage of patients per group

c) unclear or not reported

Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran

Gómez-Moreno et al 2016

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection, Outcome and Statistics categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Sample Size calculation

- e) Yes*
- f) No (X)

2) Representativeness of the patients who take anticoagulants

- a) truly representative of the average sample of patients* (X)
- b) somewhat representative of the average sample of patients *
- c) no description of the derivation of the group

3) Selection of the controlr patients

- a) drawn from the same source as the anticoagulant patients* (X)
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the patients

4) Ascertainment of patient condition

- a) secure patient record.*
- b) structured interview/questionnaire * (X)
- c) written self report
- d) no description

5) Demonstration that outcomes of interest were not present at start of study

- a) yes* (X)
- b) no.

6) Training / calibration of assessors of clinical outcomes

- a) yes* (X)
- b) no

7) Description of clear inclusion/exclusion criteria

- a) yes* (X)
- b) no

Comparability

1) Comparability of groups (patients) on the basis of the design or analysis

- e) all patients received similar implant therapy* (X)

f) not all patients received similar implant therapy

2) Management of confounders (e.g. smoking, systemic conditions, prosthetic rehabilitation, bone quality, gender, etc.)*

- a) study control for confounders* (X)
- b) study do not control for confounders (unadjusted analysis)

Outcome

1) Assessment of clinical conditions

- a) independent blind assessment regarding the occurrence of bleeding*
- b) non blinded assessment
- c) self report (X)
- d) no description

2) Were the definitions and the assessment of bleeding clearly reported?

- a) yes* (X)
- b) no

3) Adequacy of follow up of patients (Só usaremos essa ferramenta se considerarmos sangramento pós operatório)

- a) complete follow up - all subjects accounted for *
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost ≥ 70 % follow up,
or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < 70 % and no description of those lost
- d) no statement

Statistics

1) Validity of statistical analysis

- a) valid* (X)
- b) invalid
- c) unclear or not reported

2) Unit of analysis (response rate) reported in the statistical model

- a) number of patients and/or implants per groups* (X)
- b) percentage of patients per group
- c) unclear or not reported

Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban

Gómez-moreno et al 2015

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection, Outcome and Statistics categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Sample Size calculation

- g) Yes*
- h) No (X)

2) Representativeness of the patients who take anticoagulants

- a) truly representative of the average sample of patients* (X)
- b) somewhat representative of the average sample of patients *
- c) no description of the derivation of the group

3) Selection of the control patients

- a) drawn from the same source as the anticoagulant patients* (X)
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the patients

4) Ascertainment of patient condition

- a) secure patient record.*
- b) structured interview/questionnaire * (X)
- c) written self report
- d) no description

5) Demonstration that outcomes of interest were not present at start of study

- a) yes* (X)
- b) no.

6) Training / calibration of assessors of clinical outcomes

- a) yes* (X)
- b) no

7) Description of clear inclusion/exclusion criteria

- a) yes* (X)
- b) no

Comparability

1) Comparability of groups (patients) on the basis of the design or analysis

- a) all patients received similar implant therapy* (X)
- b) not all patients received similar implant therapy

2) Management of confounders (e.g. smoking, systemic conditions, prosthetic rehabilitation, bone quality, gender, etc.)*

- a) study control for confounders* (X)
- b) study do not control for confounders (unadjusted analysis)

Outcome

1) Assessment of clinical conditions

- a) independent blind assessment regarding the occurrence of bleeding*
- b) non blinded assessment
- c) self report (X)
- d) no description

2) Were the definitions and the assessment of bleeding clearly reported?

- a) yes* (X)
- b) no

3) Adequacy of follow up of patients (Só usaremos essa ferramenta se considerarmos sangramento pós operatório)

- a) complete follow up - all subjects accounted for *
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost ≥ 70 % follow up,
or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < 70 % and no description of those lost
- d) no statement

Statistics

2) Validity of statistical analysis

- a) valid* (X)
- b) invalid
- c) unclear or not reported

2) Unit of analysis (response rate) reported in the statistical model

- a) number of patients and/or implants per groups* (X)
- b) percentage of patients per group
- c) unclear or not reported

Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants

Broekema et al., 2014

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection, Outcome and Statistics categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Sample Size calculation

- i) Yes*
- j) No (X)

2) Representativeness of the patients who take anticoagulants

- a) truly representative of the average sample of patients* (X)
- b) somewhat representative of the average sample of patients *
- c) no description of the derivation of the group

3) Selection of the control patients

- a) drawn from the same source as the anticoagulant patients* (X)
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the patients

4) Ascertainment of patient condition

- a) secure patient record.* (X)
- b) structured interview/questionnaire *
- c) written self report
- d) no description

5) Demonstration that outcomes of interest were not present at start of study

- a) yes*
- b) no. X

6) Training / calibration of assessors of clinical outcomes

- a) yes*
- b) no. (X)

7) Description of clear inclusion/exclusion criteria

- a) yes* (X)
- b) no

Comparability

1) Comparability of groups (patients) on the basis of the design or analysis

- g) all patients received similar implant therapy* (X)
- h) not all patients received similar implant therapy

2) Management of confounders (e.g. smoking, systemic conditions, prosthetic rehabilitation, bone quality, gender, etc.)*

- a) study control for confounders*
- b) study do not control for confounders (unadjusted analysis) (X)

Outcome

1) Assessment of clinical conditions

- a) independent blind assessment regarding the occurrence of bleeding*
- b) non blinded assessment
- c) self report (X)
- d) no description

2) Were the definitions and the assessment of bleeding clearly reported?

- a) yes* (X)
- b) no

3) Adequacy of follow up of patients (Só usaremos essa ferramenta se considerarmos sangramento pós operatório)

- a) complete follow up - all subjects accounted for * (X)
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost $\geq 70\%$ follow up,
or description provided of those lost) *
- c) follow up rate $< 70\%$ and no description of those lost
- d) no statement

Statistics

1) Validity of statistical analysis

- a) valid* (X)
- b) invalid
- c) unclear or not reported

2) Unit of analysis (response rate) reported in the statistical model

- a) number of patients and/or implants per groups* (X)
- b) percentage of patients per group
- c) unclear or not reported

