

# CIRURGIAS ORAIS EM PACIENTES EM USO DE VARFARINA

• *revisão de literatura* •

*Marlus da Silva Pedrosa\**, *Jézlia Chris Da Silva Galdino\*\**, *Flávia Ennes Dourado Ferro\*\*\**,  
*José Guilherme Férrer Pompeu\*\*\*\**, *Marcia Socorro da Costa Borba\*\*\*\*\**

---

Autor correspondente: Marlus da Silva Pedrosa - marluspiedrosa@gmail.com

\* Odontologia, Faculdade Integral Diferencial. Diretor de Pesquisa, Liga Acadêmica de Cirurgia e Patologia Oral da Facid DeVry

\*\*Odontologia, Faculdade Integral Diferencial - Facid DeVry

\*\*\* Mestre em Ciências e Saúde pela Universidade Federal do Piauí. Professora da Faculdade Integral Diferencial - Facid DeVry

\*\*\*\* Doutor em Odontologia Preventiva e Social, Universidade de Pernambuco - UPE. Professor Associado da Universidade Federal do Piauí - UFPI

\*\*\*\*\* Doutora em Clínica Odontológica pela Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Professora da Faculdade Integral Diferencial - Facid DeVry

## Resumo

**Introdução:** Procedimentos odontológicos realizados em pacientes sob tratamento com drogas anti-coagulantes orais estão se tornando cada vez mais comuns. Assim, frequentemente são levantadas questões acerca dos riscos tromboembólicos e de sangramento frente à procedimentos orais invasivos. **Objetivo:** Revisar as evidências científicas acerca da interrupção da terapia anticoagulante em pacientes em uso de varfarina no contexto de cirurgias orais menores. **Métodos:** Revisão de literatura nas bases eletrônicas SciELO, PubMed, Lilacs, e Oviatt Library nos meses de janeiro à março de 2016, utilizando como descritores: Anticoagulantes, Varfarina, Cirurgia Odontológica e Hemorragia Bucal. **Resultados e Discussão:** A continuação da terapia anticoagulante é extremamente importante em pacientes com alto risco ao desenvolvimento de eventos tromboembólicos. A maioria dos estudos mostram que o risco de hemorragia em cirurgias orais em pacientes sob tratamento com varfarina é relativamente pequeno e pode ser controlado por medidas simples de hemostasia. **Conclusão:** É recomendado que a terapia anticoagulante não seja descontinuada durante a realização de procedimentos cirúrgicos orais menores.

**Palavras-chave:** Cirurgia Odontológica; Anticoagulante; Varfarina; Hemorragia Bucal.

# ORAL SURGERY IN PATIENTS TAKING WARFARIN

• literature review •

## Abstract

**Introduction:** Dental treatment performed in patients on anticoagulant drug therapy is becoming increasingly common in dental offices. Thus, questions concerning thromboembolic and bleeding risks relative to invasive dental procedures, are frequently raised. **Aim:** To review the scientific evidences regarding anticoagulant therapy interruption in patients taking warfarin undergoing oral surgeries. **Methods:** It was carried out a literature review in the electronic SciELO, PubMed, Lilacs and Oviatt Library databases from January to March of 2016, using as descriptors: Anticoagulants, Warfarin, Oral Surgery, and Oral Hemorrhage. **Results and Discussion:** Anticoagulant therapy is extremely important in patients at high risk for development of thromboembolic events. Most studies show that the risk of bleeding oral surgery in patients taking warfarin is relatively insignificant and it can be controlled by simple measures such as hemostasis. **Conclusion:** It is highly recommended to not interrupt anticoagulant in minor oral surgeries.

**Keywords:** Oral Surgery; Anticoagulants; Warfarin; Oral Hemorrhage.

## INTRODUÇÃO

Cirurgias orais são procedimentos comumente vivenciados na prática clínica de cirurgiões-dentistas em todo o mundo.<sup>(1)</sup> Assim, em decorrência da tendência crescente dos pacientes em manter sua dentição natural em função da idade, cirurgias dentoalveolares estão se tornando cada vez mais comuns em indivíduos sob tratamento com drogas anticoagulantes orais.<sup>(2,3)</sup>

Anticoagulantes orais são drogas medicamentosas utilizadas no tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso e arterial.<sup>(4)</sup> Atualmente, observa-se que apesar do fato da existência de uma mudança na terapêutica anticoagulante em decorrência do desenvolvimento de novas drogas, a varfarina, medicamento anti-vitaminico K derivado da cumarina, ainda constitui o padrão anticoagulante oral em uma variedade de contextos clínicos.<sup>(5,6)</sup>

Em se tratando de cirurgias odontológicas, ainda é bastante comum alguns prestadores de serviços de saúde recomendarem a descontinuação da

terapia anticoagulante.<sup>(7,8)</sup> Entretanto, tal fato pode resultar em eventos tromboembólicos considerados mais graves que o sangramento pós-operatório após cirurgias orais.<sup>(2,9)</sup>

Em casos de pacientes sob tratamento anticoagulante, é condição *sine qua non* se analisar os riscos de hemorragia em contrapartida as consequências tromboembólicas que podem advir da interrupção da medicação anticoagulante em se tratando de cirurgias orais.<sup>(10,11)</sup> Nesse sentido, o presente trabalho objetivou, através de uma revisão literária, levantar as evidências científicas acerca da interrupção da terapia anticoagulante com varfarina em se tratando do contexto de cirurgias orais menores.

## MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica exploratória nas bases de dados eletrônicas: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Public MedLine (PubMed), Literatura

Latino Americana e do Caribe em Ciências (Lilacs) e Oviatt Library. A busca pelos periódicos se deu entre os meses de janeiro a março de 2016 utilizando como descritores: Anticoagulante AND Varfarina AND Cirurgia Odontológica AND Hemorragia Oral OR Anticoagulants AND Warfarin AND Oral Surgery AND Oral Hemorrhage. Como critério de inclusão, foram incluídos trabalhos originais e ensaios clínicos publicados em inglês e português no período de 2006 e 2016. Posteriormente a obtenção do material bibliográfico, procedeu-se com a seleção, tradução, leitura exploratória e analítica dos artigos pesquisados.

## REVISÃO DE LITERATURA

### ANTICOAGULANTES: ALGUMAS CONSIDERAÇÕES

Desordens tromboembólicas tais como Tromboembolismo Venoso (TEV), Fibrilação Atrial Associada a Embolia (FA), Síndrome Coronária Aguda (SCA), e condições de hipercoagulação hereditária apresentam grande impacto na vida de indivíduos em todo o mundo.<sup>(12-16)</sup> Assim, estima-se que quatro milhões de pacientes no mundo estejam sobre algum tipo de medicação que altere a hemostasia e diminua os riscos de eventos tromboembólicos.<sup>(2)</sup>

O objetivo da terapia anticoagulante é reduzir a coagulabilidade sanguínea à uma adequada concentração terapêutica na qual o paciente possa dispor de um certo grau de proteção contra eventos tromboembólicos, os quais, podem ser fatais.<sup>(2)</sup> Tal efeito é alcançado com o custo de causar um pequeno risco de hemorragia.

A terapia anticoagulante convencional com antagonistas de vitaminas K, a qual vem sendo empregada por vários anos,<sup>(17,18)</sup> apresenta algumas limitações tanto no contexto prático como clínico tais como uma maior prevalência de interações medicamentosas com alimentos e outros medicamentos e necessidade de monitorização de coagulação<sup>(15,19)</sup> no

intuito de manter a intensidade da anticoagulação dentro de níveis seguros e eficazes. Esta monitorização é realizada através da determinação do Tempo de Protrombina (TP) e do Índice Internacional Normalizado (INR).<sup>(4)</sup>

O Tempo de Protrombina foi utilizado durante anos para monitorização de terapia anticoagulante.<sup>(2)</sup> Entretanto, devido a variabilidade desse teste em relação à conjugação com diferentes reagentes, um sistema próprio padronizado foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde.<sup>(20)</sup>

Atualmente, a Índice Internacional Normalizado (INR) é o teste mais utilizado no mundo para monitorização e planejamento de dosagem de anticoagulantes.<sup>(2)</sup> Segundo o teste, o qual deve ser obtido dentro de 24 horas antes da realização dos procedimentos cirurgicos odontológicos, pacientes saudáveis apresentam um valor igual a 1 e as dosagens terapêuticas para os indivíduos que fazem uso de medicação anticoagulante varia de 2 a 4.<sup>(21)</sup>

### VARFARINA

As medicações mais frequentemente usadas em terapia anticoagulante são representados por anti-coagulantes com ação indireta (derivados da cumarina) e inibidores diretos da trombina ou do fator Xa.<sup>(2)</sup> Dentre os anticoagulantes com ação indireta, a Varfarina, um derivado cumarínico, tem ação na via extrínseca de coagulação através da prevenção da redução do epóxido de vitamina K a sua forma ativa.<sup>(22)</sup>

Apesar do desenvolvimento de novas drogas anticoagulantes, a varfarina, descoberta em 1948, permanece como a droga anticoagulante antagonista de vitamina K mais prescrita no mundo a qual ajudou a salvar incontáveis vidas por prevenir complicações tromboembólicas tais quais embolia, ataques isquêmicos transitórios com indicações para fibrilação atrial, embolismo pulmonar, tromboembolismo venoso e válvulas cardíacas artificiais.<sup>(5,6,10,23)</sup>

A terapia anticoagulante com varfarina reduz o risco de eventos tromboembólicos arteriais como trombose em até 70%<sup>(24)</sup> e o risco de tromboembo-

lismo venoso recorrente em cerca de 90%.<sup>(25)</sup> Entretanto, observa-se que pacientes sob tratamento anticoagulante, com medicamentos como a varfarina, não dispõem de um tratamento efetivo ou apresentam deficiência no controle anticoagulante.<sup>(17,18)</sup>

Dependendo da razão pela qual optou-se pela terapia anticoagulante com varfarina, as faixas terapêuticas de INR poderão ser diferentes.<sup>(22)</sup> Assim, pacientes com fibrilação atrial, trombose venosa profunda ou ataque cardíaco apresentam um INR de 2.0 a 3.0 considerando que após passar por cirurgia de substituição de válvula cardíaca os pacientes apresentam um intervalo alvo de 2,5 a 3,5.<sup>(26-28)</sup>

## RISCO DE SANGRAMENTO EM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ORAIS

A literatura relata opiniões divergentes acerca do tratamento de pacientes em uso de medicação anticoagulante uma vez que não existe consenso a respeito de um protocolo incluindo recomendações precisas considerando a necessidade da modificação ou suspensão da droga anticoagulante.<sup>(29,30)</sup> Ressalta-se que o objetivo da manutenção da terapia anticoagulante em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos dentoalveolares é a prevenção de complicações tromboembólicas que podem representar uma ameaça de vida ao paciente.<sup>(31)</sup>

Ferrieri et al.<sup>(29)</sup> avaliaram complicações hemorrágicas associadas com procedimentos cirúrgicos orais em 255 pacientes em uso varfarina. Foi observado que apenas em cinco casos (1.66%) ocorreram complicações hemorrágicas em pacientes com moderado a alto risco ao desenvolvimento de complicações tromboembólicas, o que sugere que avaliação do risco pré-operatório demonstra ser mais importante que os valores isolados de INR como fator chave para segurança em se tratando de procedimentos cirúrgicos orais em pacientes sob tratamento com medicação anticoagulante.

Com o objetivo de avaliar a incidência de hemorragia pós-cirúrgica após exodontias dentárias

em 150 pacientes em uso contínuo de varfarina, os quais obtiveram o tempo de Protrombina em função do INR abaixo de 4 no momento do procedimento cirúrgico, Salam, Yusuf e Milosevic,<sup>(32)</sup> verificaram que apenas 10 pacientes (7%) apresentaram hemorragia pós-cirúrgica o suficiente para retornar ao hospital. Entretanto, esses pacientes foram tratados com medidas simples de hemostasia local não requerendo internação hospitalar. Assim, os autores enfatizam que pacientes sob tratamento anticoagulante com varfarina os quais INRs foram menores ou iguais a 4 e tiveram extrações dentárias em ambiente hospitalar não apresentaram hemorragia pós-operatória clínica significativa.

Bakathir<sup>(33)</sup> conduziram um estudo retrospectivo com 124 pacientes para analisar e descrever o perfil de pacientes varfarinados ( $INR \leq 3,5$ ) submetidos a procedimentos cirúrgicos orais menores. Apenas oito pacientes (6,5%) apresentam sangramento suficiente para retornar ao hospital. Nestes casos, agentes hemostáticos e re-sutura na área foram utilizados.

Bacci et al.<sup>(34)</sup> avaliaram a incidência de complicações hemorrágicas no pós-operatório de cirurgias de implantes dentários em um estudo prospectivo duplo-cego com um grupo de 50 pacientes sem interrupção ou modificação da terapia anticoagulante com varfarina. Não foram encontradas diferenças significantes entre o grupo controle e experimental. Assim, concluiu-se que a hemostasia local em cirurgias de implantes dentários é capaz de controlar complicações hemorragias em pacientes sob tratamento com anticoagulantes.

Cocero et al.<sup>(35)</sup> em um estudo prospectivo, avaliaram a taxa de sangramento durante procedimentos cirúrgicos orais em pacientes com entidades patológicas sistêmicas associadas sob uso de terapia anticoagulante. Ao total, 500 extrações dentárias foram realizadas e em pacientes em tratamento com anticoagulantes orais, incluindo a varfarina, sem a presença de comorbidades apresentaram uma taxa de sucesso de 99,7% no que tange ao sangramento severo ou excessivo. Sem considerar a equivalência do tempo de Protrombina em função do INR, pacientes com comorbidades apresentaram uma significativa

diminuição na taxa de sucesso (81,3%). De todas as comorbidades, diabetes mellitus foi mais fortemente associada com maior frequência de sangramento (31%) comparado com doenças no fígado (15%) e insuficiência renal (11%).

Broekema et al,<sup>(3)</sup> em estudo prospectivo com 206 pacientes dos quais apenas 50% estavam fazendo uso de terapia anticoagulante no momento do procedimento cirúrgico, avaliaram a incidência de hemorragia após operações dentoalveolares. Assim, verificou-se que, dentre o grupo sob tratamento com anticoagulantes, nenhum paciente desenvolveu hemorragia severa a ponto de requerer intervenção. Apenas 7 pacientes (7%) apresentaram sangramento pós-operatório leve. Entre os pacientes que não estavam sob terapia anticoagulante no momento da cirurgia, 2 (2%) apresentaram sangramento pós-operatório leve. Entretanto, ressalta-se que a diferença entre os dois grupos não foi significativa e, em todos os casos, o sangramento relatado foi controlado pelos próprios pacientes com compressão com gaze. Assim, os autores colocam que procedimentos cirúrgicos dentoalveolares são seguros em pacientes tratados com anticoagulantes orais.

Em estudo prospectivo visando analisar o risco de hemorragia pós-operatório em 564 pacientes com continuação da medicação anticoagulante durante a realização de cirurgias de enxerto ósseo e implantes dentários, Clemm et al<sup>(36)</sup> relataram que 7 (1,2%) apresentaram hemorragia, sendo 4 (3,4%) pertencentes ao grupo com manutenção da terapia anticoagulante e 3 (0,6%) no grupo em que a medicação foi interrompida. Em todos os casos, sangramento foi controlada com técnicas de hemostasia local. Assim, os autores concluem que, em se tratando de cirurgias de implantes osseointegrados e enxertos, a terapia anticoagulante não deve ser descontinuada ou interrompida.

Ohba et al<sup>(37)</sup> em um estudo randomizado realizado com 142 pacientes, visaram avaliar os fatores de risco para hemorragia pós-cirúrgica em pacientes em tratamento com medicação antitrombótica incluindo a varfarina em associação com drogas

antiplaquetárias. O tempo de Protrombina em função do INR dos pacientes em uso de varfarina foi encontrado ser menor que três em todos os casos. Em apenas 7 casos, a hemorragia pós-cirúrgica continuou por quatro dias ou mais, requerendo assim uma adicional administração de medidas hemostasia local. Este estudo sugere que procedimentos cirúrgicos orais menores podem ser realizados sob terapia antitrombótica sem a necessidade da descontinuação da medicação.

## DISCUSSÃO

Frequentemente são levantadas questões acerca da segurança e eficácia de vários regimes de administração de anticoagulantes e os riscos tromboembólicos e de sangramento frente a procedimentos odontológicos invasivos.<sup>(2)</sup> Assim, esse tópico tem sido consideravelmente debatido na literatura odontológica por algum tempo.

O profissional cirurgião-dentista encontra-se em posição de requerer ou não ao médico responsável a interrupção ou modificação da rotina medicamentosa anticoagulante.<sup>(10,11)</sup> Entretanto, nenhuma dessas abordagens é livre de riscos para o paciente. Assim, deve-se proceder com um julgamento clínico da relação risco-benefício entre as estratégias de gestão de complicações adversas.<sup>(9)</sup>

Nematullah et al<sup>(38)</sup> enfatizam que especialistas das áreas de medicina e odontologia devem rever as evidências científicas vigentes, aplicar seu conhecimento coletiva e experiências clínicas visando desenvolver abordagens práticas concretas para a gestão de pacientes sob tratamento com medicação anticoagulante em se tratando de procedimentos cirúrgicos orais.

A terapia anticoagulante ainda é vista como um desafio para muitos profissionais uma vez que cirurgias orais são muitas vezes subestimados em relação ao risco de hemorragia posoperatória.<sup>(39)</sup> Segundo Kosyfaki, Att e Strubb,<sup>(8)</sup> a literatura carece de evidências no que diz respeito até que ponto o tratamento odontológico em pacientes sob me-

dicação anticoagulante é viável de forma segura e bem sucedida. Para os autores, até que dados mais fidedignos sejam fornecidos, uma abordagem individualizada de tratamento após a consulta com o médico do paciente é altamente recomendado.

Assim, uma breve descontinuação da medicação anticoagulante oral juntamente com medidas locais para controle de hemostasia é um método seguro e simples para muitos pacientes submetidos a cirurgias orais. Corroborando com isso, procedimentos cirúrgicos orais mais invasivos com INRs superiores a 3,5 devem ser realizados após requisição do médico para interrupção ou alteração do regime anticoagulante.<sup>(38)</sup>

Em contraste, para pacientes com INR nas faixas terapêuticas entre 2 à 4 ou abaixo, a terapia anticoagulante não precisa ser interrompida ou modificada para simples procedimentos cirúrgicos dentoalveolares.<sup>(2)</sup> Por conseguinte, tem sido sugerido que a dose de anticoagulante oral não deve ser interrompida ou alterada.

A continuação da dose regular de varfarina parece não conferir um risco aumentado de hemorragia quando comparado com a descontinuação ou modificação de sua dose em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos menores.<sup>(38)</sup> Não obstante, a literatura mostra um pequeno, mas significativo risco de complicações embólicas catastróficas ou fatais em pacientes os quais tiveram a medicação anticoagulante interrompida para procedimentos dentários.<sup>(10,40)</sup>

Os mais recentes trabalhos de pesquisa científica a respeito da temática enfatizam que o risco do desenvolvimento de complicações tromboembólicas superam o risco de hemorragia durante procedimentos cirúrgicos orais em pacientes com intervalos de INRs terapêuticos pequenos, não existindo fortes evidências para descontinuação da medicação uma vez que a hemorragia pós-operatória advinda do procedimento pode ser facilmente controlada através de medidas de hemostasia local.<sup>(2,3,10,11,29, 32-37,40-44)</sup>

## CONCLUSÃO

Procedimentos cirúrgicos orais menores não justificam a interrupção ou modificação da dose de anticoagulantes em pacientes em uso de varfarina uma vez que a maioria dos episódios de sangramento podem ser facilmente controlados com medidas simples de hemostasia.

Assim, dentro das margens terapêuticas, a varfarina não representa um fator para um risco aumentado de maiores taxas de hemorragia durante e após o ato operatório. No mais, o cirurgião-dentista deve avaliar especificamente cada caso, mensurando possíveis riscos e benefícios.

## REFERÊNCIAS

1. Pedrosa MS, Ferro FED, Pompeu JGF, Borba MSC. Administração profilática de amoxicilina em cirurgias de terceiros molares retidos em pacientes saudáveis: revisão de literatura. *Revista Bahiana de Odontologia*. 2016;7(1):40-48.
2. Dinkova A, Kirova D, Delev D. Management of patients on anticoagulant therapy undergoing dental procedures. *J IMAB*. 2013;19:321-326.
3. Broekema F, Minnen B, Jansma J, Bos R. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52:e15-e19
4. Cruz E, Campos M. Clínicas de anticoagulação, situação actual e perspectivas futuras. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(Supl. I):51-7.
5. Silva PM. Velhos e novos anticoagulantes orais. Perspetiva farmacológica. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(Supl. I):6-16.
6. Agnelo P, Alexandra D, Matias S. Monitorização de doentes sob anticoagulação oral numa unidade de cuidados de saúde primários *Rev Port Cardiol*. 2014;33:397-401.
7. Murphy J, Twohig E, McWilliams SR. Dentists' approach to patients on anti-platelet agents and warfarin: a survey of practice. *J Ir Dent Assoc*. 2010;56:28-31.

8. Kosyfaki P, Att W, Strub JR. The dental patient on oral anticoagulant medication: a literature review. *J Oral Rehabil.* 2011;38:615-33.
9. Broomhead RH, Mallett SV. Clinical aspects of coagulation. *Anaesth Intensive Care Med* 2010;11:195-199.
10. Wahl MJ. Surgery and antiplatelet agents: bleed or die. *Am J Med.* 2014;127(4).
11. Wahl MJ. Anticoagulants and antiplatelet drugs in dentistry: stop the interruption. *RDH.* 2013:89-98.
12. Virjo I, Mäkelä K, Aho J, Kalliola P, Kurunmäki H, Uusitalo L, et al. Who receives anticoagulant treatment with warfarin and why? A population-based study in Finland. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28:237-241.
13. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
14. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [published corrections appear in *Eur Heart J.* 2013;34:790 and *Eur Heart J.* 2013;34:2850-2851]. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-2747.
15. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(suppl):e44S-e88S.
16. Eichhorn W, Burkert J, Vorwig O, Blessmann M, Cachovan G, Zeuch J, et al. Bleeding incidence after oral surgery with continued oral anticoagulation. *Clin Oral Investig.* 2012;16:1371-6.
17. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-645
18. Melamed OC, Horowitz G, Elhayany A, Vinker S. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care.* 2011;17:232-237
19. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:326-43.
20. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(Suppl):S45 e41-11.
21. Hong C, Napenas JJ, Brennan M, Furney S, Lockhart P. Risk of postoperative bleeding after dental procedures in patients on warfarin: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114:464-468.
22. Sanz M. Screening for international normalized ratio in the dental office may provide useful information to prevent both hemorrhagic and thromboembolic events. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12(3):164-6.
23. Ghousain HEE. Long term oral anticoagulant therapy with warfarin: experience with local patient population in kuwait. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(2):111-119.
24. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 suppl):401S-428S.
25. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(suppl):457S-482S;
26. Shamoun FE, Martin EN, Money SR. The novel anticoagulants: the surgeons' prospective. *Surgery.* 2013;153(3):303-307.
27. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(Suppl 2):7S-47S.

28. Ansell J. Point-of-care patient self-monitoring of oral vitamin K antagonist therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(3):339-341.
29. Ferrieri GB. Oral surgery in patients on anticoagulant treatment without therapy interruption. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:1149-1154.
30. Isola G, Matarese G, Cordasco G, Rotondo F, Crupi A, Ramaglia L. Anticoagulant therapy in patients undergoing dental interventions: a critical review of the literature and current perspectives. *Minerva Stomatol*. 2015;64(1):21-46.
31. Beirne R. Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63:540-545.
32. Salam S, Yusuf H, Milosevic A. Bleeding after dental extractions in patients taking warfarin. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45:463-466.
33. Bakathir AA. Minor oral surgery procedures in patients taking warfarin: A 5-year retrospective study at Sultan Qaboos University Hospital, Sultanate of Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2009;9:279-86.
34. Bacci C, Berengo M, Favero L, Zanon E. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: a prospective case-control study. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22(2):151-6.
35. Cocero N, Mozzati M, Ambrogio M, Bisi M, Morello M, Bergamasco L. Bleeding rate during oral surgery of oral anticoagulant therapy patients with associated systemic pathologic entities: a prospective study of more than 500 extractions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:858-867.
36. Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clin Oral Implants Res*. 2015.
37. Ohba S, Yoshimura H, Matsuda S, Kobayashi J, Kimura T, Aiki M, Nagase J, Ishimaru K, Sano K. et al. Risk factors for postoperative hemorrhage after minor oral surgery in patients treated with antithrombotic agents. *Odontology*. 2015;103(2):227-32. doi: 10.1007/s10266-014-0150-9.
38. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc*. 2009;75(1):41. Available from: [www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-1/41.html](http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-1/41.html)
39. Czembireck C, Poeschl WP, Eder-Czembirek C, Fischer MB, Perisanidis C, Jesch Ph, et al. Causes and timing of delayed bleeding after oral surgery. *Clin Oral Investig*. 2014;18(6):1655-61.
40. Cho YW, Kim E. Is stopping of anticoagulant therapy really required in a minor dental surgery? - How about in an endodontic microsurgery? *Restor Dent Endod*. 2013;38(3):113-118.
41. Brewer AK. Continuing warfarin therapy does not increase risk of bleeding for patients undergoing minor dental procedures. *Evid Based Dent*. 2009;10(2):52.
42. Rodriguez-Cabrera MA, Barona-Dorado C, Leco-Berrocá I, Gomez-Moreno G, Martinez-Gonzalez JM. Extractions without eliminating anticoagulant treatment: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(6):e800-4.
43. Kämmerer PW. Oral surgery during therapy with anticoagulants: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2015;19:171-180.
44. Miladinović M, Duka M, Mladenovic D, Mladenovic S, Mladenovic L, Hadzibeti, M. Dental patients on oral anticoagulant therapy. *Acta Medica Medianae*, 2013;52(1).