

Guilherme Filipe Delgado da Silva

**CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2018



Guilherme Filipe Delgado da Silva

**CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2018

Guilherme Filipe Delgado da Silva

**CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

“Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção do Grau de Mestrado  
Integrado em Medicina Dentária”

---

## **CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

### **RESUMO**

A Cirurgia oral é uma das especialidades da Medicina Dentária, que envolve o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de dentes indicados para extração, pequenas lesões, traumatismos e defeitos da boca, maxilares e regiões adjacentes. O médico-dentista deve estar bem informado sobre a patologia, complicações e opções de tratamento associadas a estas condições. A principal complicação são hemorragias incontroláveis. Para a realização da presente dissertação foi realizada uma pesquisa, no presente ano, utilizando as bases de dados Pubmed, Sciencedirect e Scielo, utilizando as palavras-chave: “cirurgia oral”, “hemofilia” e “desordens sanguíneas”. Como resultado desta pesquisa obteve-se um total de 41 artigos escritos na língua inglesa e 1 na língua portuguesa. Foram consultadas, as directrizes de gestão da hemofilia, publicadas pela Federação Mundial de Hemofilia, em 2012. Através de uma revisão narrativa da literatura, verifica-se que a melhor gestão da hemorragia perioperatória é a prevenção e avanços no tratamento da hemofilia.

Palavras chave: Cirurgia Oral; Hemofilia; Desordens sanguíneas; Avanços na terapia.

## **CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

### **ABSTRACT**

Oral surgery is one of the Dentistry subspecialties, which involves the diagnosis, treatment and follow-up of teeth with indication for extraction, minor injuries, trauma and defects of the mouth, jaws and adjoining regions. The dentist must be well informed about the pathology, complications and treatment options associated with these conditions. The main complication is bleeding uncontrolled. For the completion of this dissertation research was carried out, this year, using the databases Pubmed, Sciencedirect and Scielo, using the keywords: "oral surgery", "hemophilia" and "blood disorders". As a result of the research produced a total of 41 articles written in the English language and 1 written in Portuguese language. The guidelines for the management of hemophilia, published by the World Federation of Hemophilia in 2012, were consulted. Through a narrative of the literature review, it's noted that the best management of perioperative bleeding is prevention and advancements in the treatment of hemophilia.

Key-words: Oral surgery; Hemophilia; Bleeding disorders; Advancements in therapy.

# **CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e paciência em todos os momentos, sem nunca deixar de acreditar em mim.

Aos amigos, pelo companheirismo e amizade que com certeza permanecerá eterna.

À Tuna de Medicina Dentária do Porto, na qual tive a honra de ser Magister Tunae e de poder contribuir para a sua prosperidade e progressão no seu crescimento e qualidade, que me deu os melhores momentos no decorrer do curso, que me presenteou com os melhores colegas e amigos que alguma vez poderei ter.

Ao Dr. Hugo Bezelga, por me permitir a honra de poder estar presente e ajudar na sua prática clínica diária durante os meus tempos livres e por ser um verdadeiro exemplo como médico-dentista.

## **CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

### **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Abel Salgado por toda a paciência, apoio e ensinamentos, desde que tive a honra de ser seu aluno, e por ter aceitado ser meu orientador.

A todos os professores que me acompanharam, por todo o conhecimento, confiança e experiência que me transmitiram, em especial à professora Alexandra Arcanjo.

A todo o pessoal não docente, pela disponibilidade para nos ajudar.

# CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

## ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
I- INTRODUÇÃO.....	1
1. Materiais e Métodos.....	2
II- DESENVOLVIMENTO.....	3
1-Hemofilia.....	3
2- Cuidados e Princípios Pré-operatórios Preventivos.....	4
3- Tratamentos convencionais.....	5
i- Plasma fresco congelado.....	5
ii- Crioprecipitado.....	5
iii- Reposição de fator de coagulação.....	6
iv- Desmopressina.....	7
v- Terapia antifibrinolítica.....	8
4- Avanços no tratamento da hemofilia.....	9
i- Terapia genética.....	9
ii- “ <i>PEGylated</i> ” F. VIII/F. IX.....	10
iii- Terapia de interferência de RNA (Fitusiran).....	10
5- Pacientes com Inibidores.....	11
6- Anestesia local.....	12
7- Medicação pós-operatória.....	12

## **CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

III- DISCUSSÃO.....	13
1- Resultados de testes recentes das novas potenciais terapias.....	13
i- Terapia genética.....	13
ii- Factores polietilenoglicolizados.....	13
iii- Terapia de interferência de RNA (Fitusiran).....	14
IV- CONCLUSÃO.....	15
V- BIBLIOGRAFIA.....	16

# CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

## ÍNDICE DE TABELAS

	<b>Pág.</b>
Tabela I.....	<b>7</b>

# CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAV – Vetor viral adeno-associado;

AAV5 - Vetor viral adeno-associado do serótipo 5;

AAV8 - Vetor viral adeno-associado do serótipo 8;

AT – Antitrombina;

BU/ml - Unidade Bethesda/ mililitros;

DDAVP - 1-deamino-8-D-arginina vasopressina;

FVIII – Fator de coagulação VIII;

FIX – Fator de coagulação IX;

IU/dl – Unidade internacional/ decilitros;

IU/kg - Unidade internacional/ quilogramas;

IgG – Imunoglobulina G;

PEG – Polietileno-Glicol;

# CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

## I. INTRODUÇÃO

Na Medicina Dentária, a Cirurgia Oral é a especialidade dedicada ao diagnóstico de alterações, lesões, patologias orais e ao seu tratamento. Os cirurgiões orais executam uma grande variedade de procedimentos cirúrgicos, incluindo a remoção dos dentes, várias biópsias de tecidos, implantes, entre outros. As principais complicações dessas várias técnicas cirúrgicas, num paciente com hemofilia, são as hemorragias incontroláveis. (Malmquist J., 2011)

Muitos procedimentos cirúrgicos estão associados a sangramento pós-operatório, que, na maioria dos casos, é auto-limitada e sem problemas. No entanto, um pequeno mas significativo segmento da população tem um risco aumentado de hemorragias devido a distúrbios hemorrágicos herdados. (Israels S., et al., 2006)

Pacientes com perturbações hemorrágicas herdadas que incluem a Hemofilia A (deficiência do fator VIII) e Hemofilia B (deficiência do fator IX) correm o risco de sangramento pós-operatório. Na literatura científica encontram-se “*guidelines*” internacionais, desenvolvidas para a gestão destes pacientes, onde defendem o uso de terapia de reposição de fator para todos os procedimentos cirúrgicos. (Hewson I., Makhmalloaf P., 2010)

A melhor gestão da hemorragia perioperatória é a prevenção, incluindo uma avaliação do paciente pré-operatória adequada (Malmquist J., 2011). Em pessoas com hemofilia, submetidas a intervenções cirúrgicas, tratamento hemostático é necessário a fim de corrigir as anomalias de coagulação subjacente e minimizar o risco de sangramento. (Coppola A., et al., 2015)

O médico-dentista deve ter conhecimento sobre os diversos distúrbios hemorrágicos e dos métodos correctos para uma manutenção adequada. Devem estar cientes do impacto das hemorragias nestes pacientes e investigar a história clínica, de sangramentos prolongados ou significativos após cirurgias dentárias. Como estes distúrbios são hereditários, é fundamental ao clínico, suscitar a história familiar ao doente. (Epstein J., et al., 2007)

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

Atualmente, o tratamento preventivo da hemofilia, rege-se pela reposição dos níveis de fator de coagulação, necessários para um controlo hemorrágico eficaz e seguro, por infusões de concentrados derivados de plasma de fatores de coagulação, que se encontra associado a uma elevada sobrecarga de tratamento e ao desenvolvimento de anticorpos inibitórios. (Pasi J., et al., 2017)

Felizmente, novas potenciais formas de tratamento, encontram-se em estudo, que poderão contribuir em superar os presentes desafios e limitações, tais como: terapia genética; fatores polietilenoglicolizados e terapêutica de interferência de RNA. (Bhardwaj R., et al., 2018; Pasi J., et al., 2017)

Neste contexto, o objectivo do presente trabalho foi, através de uma revisão narrativa da literatura científica existente, procurar agrupar o máximo de conhecimento essencial ao médico-dentista relativamente ao tratamento e manutenção de pacientes com hemofilia no âmbito da cirurgia oral, com a finalidade de identificar as melhores opções de tratamento atuais e avaliar novas potenciais terapias que se encontram em estudo, constituindo, a falta ou insuficiência de conhecimento e prática com este tipo de pacientes por parte dos médico-dentistas recém-licenciados, e o interesse pessoal em poder atuar nestes casos da melhor maneira, de motivação para a realização desta dissertação.

### 1. Materiais e Métodos

Para a elaboração do presente trabalho foi realizada uma pesquisa, no presente ano, utilizando as bases de dados *Pubmed*, *Sciencedirect* e *Scielo*, utilizando como palavras-chave: “*Oral surgery*”; “*Hemophilia*” e “*Bleeding disorders*”.

Os critérios de inclusão restringiram a pesquisa a artigos escritos nas línguas inglesa e portuguesa, desde 1975 a 2018, sendo que a seleção foi realizada com base na leitura do título e do resumo, tendo sido rejeitados todos aqueles que divergiam substancialmente do tema em estudo, tendo obtendo um total de 133 artigos. Posteriormente, a exclusão foi determinada pela análise do conteúdo integral de cada artigo, tendo culminado num total de 42 artigos.

Foram consultadas, as directrizes de gestão da hemofilia, publicadas pela Federação Mundial de Hemofilia, no ano de 2012.

# CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Hemofilia

A Hemofilia é uma perturbação sanguínea congénita ligada ao cromossoma X causada por deficiência de coagulação, fator VIII (Hemofilia A) ou fator IX (Hemofilia B). A deficiência é o resultado de mutações dos respectivos genes dos fatores de coagulação. Possuem uma prevalência aproximada, no mundo, de 1 em 10.000 em nascimentos (1 em 60.000 no sexo masculino). A Hemofilia A é mais comum do que a Hemofilia B, representando 80-85% da população total com hemofilia. É uma doença rara, que é complexa para diagnosticar e gerir. Afeta geralmente pessoas do sexo masculino que recebe do lado materno, sendo normalmente pessoas do sexo feminino apenas portadoras. Uma história familiar de hemofilia é obtida em cerca de dois terços de todos os pacientes. Um diagnóstico diferencial depende do exame hematológico, ao demonstrar deficiência ao fator VIII ou IX. (Coppola A., et al., 2015; World Federation of Hemophilia, 2012)

Existem níveis de severidade da hemofilia, definidos como “leve”, “moderada” ou “grave”, de acordo com os níveis plasmáticos de FVIII ou FIX. Pacientes com hemofilia grave têm um nível de fator de menos de 1%; com hemofilia moderada representa um nível de 1% a 5% e, por fim, doentes com hemofilia leve são caracterizados com níveis de fator entre 5% e 35%. (Anderson J., et al., 2013; Malmquist J., 2011)

Clinicamente, em casos de hemofilia severa, verifica-se sangramentos espontâneos na ausência de causa identificável e existe sangramento intra-operatório excessivo; na hemofilia moderada, pode ocorrer sangramentos espontâneos e observa-se sangramentos excessivos e prolongados durante cirurgias e pós-trauma; na hemofilia leve, sangramentos espontâneos são raros, apenas ocorrendo sangramento acentuado em casos de trauma ou cirurgia (intra e pós-operatório). (Anderson J., et al., 2013; Israels S., et al., 2006; World Federation of Hemophilia, 2012)

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

### 2. Cuidados e Princípios Pré-operatórios Preventivos

Na literatura científica, encontram-se recomendações e princípios relativos ao cuidado e prevenção, para melhor manutenção e gestão de pacientes hemofílicos na prática clínica:

- Garantir uma boa higiene oral é essencial para prevenir o sangramento da gengiva (Em muitos hemofílicos o medo de visitas ao dentista, leva a longos períodos de negligência e cuidados dentários inadequados.) e provavelmente o elemento mais importante na prevenção de problemas dentários. Devem ser ensinados sobre a importância da limpeza regular e a técnica adequada.
- Deve recomendar-se uma escovagem dentária, duas vezes por dia, com uma escova de textura média, para prevenir formação de depósitos de placa bacteriana e o uso de fio dentário, sempre que possível além de utilizar uma pasta dentífrica com flúor.
- Exames dentários devem ser realizados com “*check-ups*” regulares, a partir do momento em que os dentes decíduos começam a entrar em erupção.
- História dentária e familiar deve ser o primeiro elemento recolhido, o que irá indicar o risco do paciente para a doença dentária. Geralmente o paciente e os seus familiares serão capazes de fornecer uma quantidade significativa de informações úteis sobre o seu estado de doença.
- É essencial existir comunicação entre o médico-dentista e o hematologista para garantir um atendimento médico, completo e adequado. Recomendar ao paciente, consultas com períodos de intervalo rigorosos, com o hematologista. Previamente a qualquer procedimento cirúrgico, deve ser feito um plano para a manutenção da hemostasia intra-operatória, em conformidade com o especialista em hemofilia.
- Instruir um controlo na dieta: limitar a ingestão de alimentos e bebidas que contenham açúcar ou propriedades ácidas.
- O médico-dentista deve educar os pacientes para evitarem actividades susceptíveis de causar trauma.
- Doentes com hemofilia moderada ou severa, devem ser tratados, preferencialmente, em ambiente hospitalar, apesar de ser possível o tratamento sob anestesia local em ambiente clínico caso o profissional tenha experiência adequada.
- A prevenção da hemorragia pode ser alcançada pela reposição em fator de coagulação administrado profilático. Nos casos com hemofilia severa, a reposição do fator de coagulação é absolutamente necessária antes de uma intervenção cirúrgica. Os níveis de

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

fator devem ser geridos de modo a atingirem valores adequados, antes de qualquer procedimento invasivo. As terapias adjuvantes, podem ser usadas para controlar o sangramento, particularmente na ausência ou impossibilidade de pré-tratamento com concentrados de fator de coagulação.

- É importante que tratamento dentário seja agendado de maneira a que ocorra na mesma altura da terapia de manutenção, para assim, minimizar os riscos de complicações intra-operatórias e reduzir os custos do tratamento global.

(Anderson J., et al., 2013; Brewer A., et al., 2003; Brewer A., 2008; Ramstrom G., Blomback M., 1975; Smith J., et al., 2016; World Federation of Hemophilia, 2012)

### 3. Tratamentos convencionais

#### i. Plasma fresco congelado

Consiste em plasma fresco congelado que contém todos os fatores de coagulação, tendo começado a ser utilizado desde a década de 50 do século passado. Ao contrário do crioprecipitado, como contém fator IX, pode ser usado para o tratamento da hemofilia B, em países incapazes de suportar e optar por outras opções mais atuais e recomendáveis. Está apenas indicado em situações onde exista a impossibilidade de se recorrer a concentrados de fator de coagulação. (Flores R., et al., 2004; Epstein J., et al., 2007; World Federation of Hemophilia, 2012)

#### ii. Crioprecipitado

Históricamente, começou a ser utilizado na década de 60, constituindo um grande avanço na terapia de reposição de fator VIII. É um produto derivado de plasma, que se obtém após lento descongelamento de plasma fresco a 4°C por 10 a 24 horas, surgindo assim, um precipitado insolúvel que é separado por centrifugação, rico em fator VIII e fibrinogénio. Tal como o plasma fresco congelado, não é sujeito a uma atenuação viral, portanto, a sua segurança e qualidade são igualmente questionáveis, sendo que atualmente o seu uso não é recomendado, contudo a sua utilização pode ser justificada, caso os concentrados de fator de coagulação ou outros produtos não estejam disponíveis. É preferível o seu uso ao invés de recorrer a plasma fresco congelado. (Epstein J., et al., 2007; Flores R., et al., 2004; World Federation of Hemophilia, 2012)

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

### iii. Reposição de fator de coagulação

Para pacientes com Hemofilia A ou B, moderada e grave, a terapia de reposição de fator de coagulação é a principal forma de terapia. É feita por administração intravenosa, pelo indivíduo, pelos pais e familiares ou por um profissional de saúde. Pode ser prescrita de forma profilática para evitar sangramentos, ou pode ser administrada intra-operatoriamente quando ocorre uma hemorragia. Os procedimentos cirúrgicos, devem ser realizados o mais perto possível da hora da administração do concentrado de fator. Deve ser administrado dentro de uma janela de 10 a 20 minutos antes do procedimento, sendo importante o seu “*timing*”. Os pacientes recebem doses na fase pré-operatória de concentrado de fator para elevar as concentrações plasmáticas dos níveis hemostáticos. No pós-operatório, devem estar sujeitos a doses repetidas intermitentes ou por infusão contínua (Smith J., et al., 2016). Os concentrados de fator são divididos em duas categorias: recombinação e fator derivado de plasma. A Federação Mundial de Hemofilia, aconselha o uso de concentrados de fator de crioprecipitado ou plasma fresco congelado, para a terapia de reposição em pacientes com hemofilia, sem declarar uma preferência por alguma delas. A Cirurgias devem ser agendadas para o início da semana e para de manhã cedo no próprio dia, para assegurar um melhor apoio por parte dos laboratórios e bancos de sangue, caso seja necessário. (World Federation of Hemophilia, 2012)

Teoricamente, uma unidade de fator VIII recombinante infundido por quilograma de peso corporal deverá conduzir a um aumento do nível de fator VIII de plasma de aproximadamente 2% em pacientes com hemofilia A e na ausência de um inibidor.

A meia-vida do fator VIII é cerca de 8 a 12 h. Por outro lado, uma unidade de derivado de plasma infundido com concentrados de fator IX por quilograma de peso corporal irá aumentar o nível de fator IX de plasma por cerca de 1% em pacientes com Hemofilia B na ausência de um inibidor (o fator recombinante IX tem uma recuperação mais baixa comparado com o derivado de plasma). A meia-vida do fator IX é aproximadamente de 18 a 24 h. A dose é calculada multiplicando o peso do paciente em quilogramas pelo aumento desejado no nível de fator em IU/dl ou IU/kg, multiplicado por 0,5, na Hemofilia A e por 1,0 em doentes com Hemofilia B, em percentagem (Correa M., et al., 2006). Quantidades adequadas de concentrados de fator, devem estar disponíveis para a cirurgia e para o período pós-operatório. Alguns autores, recomendam, antes e depois da cirurgia, por 5 a 7 dias e antifibrinolíticos, enquanto como terapia adjuvante na maioria dos pacientes. (Na Tabela 3.I encontram-se os valores de aumento do nível de fator desejado para cada tipo de cirurgia, nos vários momentos do tratamento e relativos à sua duração).

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

Uma das possíveis complicações após a administração, é o desenvolvimento de inibidores ou anticorpos que anulam imediatamente o efeito do concentrado de fator infundido. Em 20% a 30% dos pacientes com hemofilia A e 5% das pessoas com Hemofilia B desenvolvem-se estes inibidores, geralmente, como uma resposta imune à terapia de reposição de fator. São mais frequentes em pacientes com hemofilia severa. (Anderson J., et al., 2013; Israels S., et al., 2006; Epstein J., et al., 2007; Hewson I., Makhmalloof P., 2010; Peisker A., et al., 2014; Nguyen D., Takenaka K., 2009; Zaliuniene R., et al., 2014)

Tipo de cirurgia	Hemofilia A		Hemofilia B	
	Nível de fator desejado em %	Duração (dias)	Nível de fator desejado em %	Duração (dias)
<b>Cirurgias “Major”</b>				
Pré-op.	80–100		60–80	
Pós-op.	60–80	1–3	40–60	1–3
	40–60	4–6	30–50	4–6
	30–50	7–14	20–40	7–14
<b>Cirurgias “Minor”</b>				
Pré-op.	50–80		50–80	
Pós-op.	30–80	1–5	30–80	1–5

**Tabela I.** Nível de fator plasmático e duração da terapia de reposição necessária para intervenções cirúrgicas em pacientes com hemofilia. (Adaptado de Peisker A., et al., 2014)

### iv. Desmopressina

A desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina, também conhecida como DDAVP) consiste num antidiurético sintético, análogo da vasopressina, que estimula a libertação de fator VIII de células endoteliais para a circulação sistémica, podendo aumentar de 2 a 3 vezes os seus níveis, com um pico de efeito 30 a 60 minutos após a administração, elevando também a adesão plaquetária. Pode ser o tratamento de escolha para casos com hemofilia A, leve ou moderada. A literatura científica descreve que pacientes com hemofilia B não são suscetíveis a este tratamento. Préviamente à sua toma, o doente terá que ser sujeito à realização de um teste para avaliar a sua capacidade de resposta ao tratamento. Pode ser útil para controlar a hemorragia e reduzir o prolongamento do tempo associado com perturbações da hemostasia. A administração é geralmente por via intravenosa, podendo ser também por via subcutânea ou inalatória (via que apresenta menor resposta). Como vantagens, relativamente aos outros produtos de plasma: mais barato, ausência de qualquer risco de transmissão de infeções víricas, maior conforto para o paciente na toma por via subcutânea e inalatória e não está associada ao desenvolvimento de inibidores. Contudo, existem também reações adversas. Na administração por via intravenosa:

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

Taquicardia, hipotensão, rubor facial, dor de cabeça, náuseas e cólicas abdominais. É contraindicado em pacientes com doença cardíaca isquêmica e em crianças menores de dois anos de idade. É importante referir que, a administração repetida de DDAVP, durante um curto período de tempo, pode resultar na diminuição da resposta. Por fim, deve ser evitada a ingestão excessiva de água, durante o seu uso, para diminuir o risco de hiponatremia. A dose recomendada por via intravenosa ou subcutânea é 0,3 µg /kg, diluído em 30 a 50 ml de solução fisiológica, infundindo lentamente em 20 a 30 minutos, normalmente uma hora pré-procedimento. A dose intranasal é 150 µg/0,15 mg numa narina para pacientes com peso < 50 kg e para as duas narinas para aqueles com peso ≥ 50 kg. (Anderson J., et al., 2013; Cerveró A., et al., 2007; Epstein J., et al., 2007; Flores R., et al., 2004; Girard J., et al., 2018; Smith J., et al., 2016; World Federation of Hemophilia, 2012)

### **v. Terapia antifibrinolítica**

A terapia antifibrinolítica é importante na prevenção e tratamento da hemorragia durante cirurgias orais, enquanto agente hemostático adjuvante em pacientes com hemofilia. Quando se trata desta terapia, existem duas alternativas: ácido aminocaproico e ácido tranexâmico. São derivados sintéticos do aminoácido lisina, que competitivamente inibem a ativação do plasminogénio de fibrina à plasmina, inibindo assim a fibrinólise (o principal papel da plasmina no corpo é a degradação do coágulo ou fibrinólise). Sabe-se que na mucosa oral a atividade fibrinolítica é particularmente elevada, devido à atividade fibrinolítica da saliva e à produção local de plasmina. (Engelen E., et al., 2018)

São úteis na prevenção da lise do coágulo após um procedimento cirúrgico, promovendo a sua estabilidade e facilitando a sua formação. O ácido tranexâmico a 4,8%, é geralmente utilizado como um colutório pós-operatório hemostático. Pode ser usado no período pré-operatório, intra-operatório, ou no pós-operatório para o controlo da hemorragia, e mesmo até, útil enquanto colutório profilático em doentes que tomam medicação anticoagulante, ou seja, permitir a continuação do tratamento anticoagulante oral em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, reduzindo o risco de hemorragia. Vários autores comprovaram a sua eficácia, testando o ácido tranexâmico nos vários períodos operatórios. Como por exemplo, em 2003, Carter G. e Goss A., ao utilizar uma solução de bochecho de ácido tranexâmico a 4,8 %, por um regime de 2 dias pós-cirúrgico, em pacientes anticoagulados e notou ausência de sangramento pós-operatório em 82 dos 85 pacientes. Por outro lado, o ácido aminocaproico é semelhante ao ácido tranexâmico, mas com uma semi-vida plasmática mais curta, com menor

## **CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO**

potência e maior toxicidade. O ácido tranexâmico pode ser administrado na dose de 25 mg/kg (máximo 1,5 g) por via oral, a cada 8 horas por 7 dias, ou em forma de colutório de 10 ml a cada 6 horas durante 7 dias. As contra-indicações para ambos são: pacientes com inibidores de fator VIII em tratamento com concentrado de complexo de protrombina, devido ao risco de tromboembolismo e presença de hematúria. (Pedersen S., et al., 1989; Carter G., Goss A., 2003; Israels S., et al., 2006; Flores R., et al., 2004; Kumar S., 2016; World Federation of Hemophilia, 2012)

### **4. Avanços no tratamento da Hemofilia**

#### **i. Terapia genética**

A terapia genética, é uma técnica experimental que se encontra em estudo e desenvolvimento, e que envolve a introdução de uma sequência genética de interesse em células-alvo. Existem dois tipos de abordagem: a administração direta de um vetor viral adeno-associado (AAV) que carrega um gene terapêutico em vivo e o transplante de células transduzidas, introduzindo um gene de interesse em vivo. Pretende-se que no futuro, esta abordagem de tratamento, possa servir como único tratamento, com efeitos terapêuticos a longo prazo. Na Hemofilia A severa, será feita uma única infusão de um vetor viral adeno-associado contendo um gene otimizado que codifica o FVIII humano, se bem que apenas se encontrarem relatos de sucesso no tratamento do gene relativo à Hemofilia B. O seu objetivo final é conseguir a expressão do fator de coagulação em níveis altos e uma correção estável do sangramento que eliminará a hemorragias e micro-hemorragias e a necessidade de intervenções médicas frequentes, melhorando a qualidade de vida. Por outro lado, possui riscos: morte, malignidade e mutações germinais. Estudos recentes, verificam que esta terapia é mais barata e mais eficaz, em comparação com a profilaxia com FVIII, mostrando níveis de correção de FVIII sustentados e uma reduzida taxa de sangramento, sem a necessidade de mais profilaxia, bem como a necessidade de infusões frequentes, sendo que o custo será maior no tratamento de pacientes com inibidores. É ainda necessária a realização de mais estudos para confirmar a sua segurança e efeitos terapêuticos a longo prazo. (Ohmori T., 2018; Machin N., et al., 2018; Evens H., et al., 2018; Bhardwaj R., et al., 2018)

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

### ii. “*PEGylated*” F. VIII/F. IX

Nesta investigação contínua de novas terapias, a comunidade científica procura obter avanços na terapia de substituição de fatores de coagulação, com objetivo de se desenvolver produtos com semi-vida mais longa, para atingir a hemostasia desejada. Para isto, está a ser testado uma “Glico-polietilenização” (PEG, Polietilenoglicol) do F.VIII/IX, tratando-se de uma alteração a nível molecular, de maneira que ocorra uma ligação covalente entre o PEG e o fator de coagulação, que diminui a sua vulnerabilidade à ação proteolítica e degradação. (Bhardwaj R., et al., 2018; Santagostino E., Mancuso M., 2018)

Estudos farmacocinéticos realizados em ratos, demonstram que a semi-vida dos fatores “PEGuilados” aumentou em mais do dobro, mostrando-se serem produtos promissores, na medida em que possui potencial de serem necessárias doses menores na toma profilática. (Wynn T., Gumuscu B., 2016)

### iii. Terapia de interferência do RNA (Fitusiran)

Trata-se de uma terapia experimental no tratamento da hemofilia, consistindo na interferência do RNA, que tem como alvo a antitrombina (AT) que existe no fígado, intervindo na tradução da mesma, ao ligar-se ao RNA mensageiro correspondente, causando a sua degradação, prevenindo a sua síntese e, assim, promovendo a hemostasia. (Machin N., Ragni M., 2018)

Surge no seguimento de estudos genéticos, com objetivo de identificar potenciais alternativas para corrigir a formação insuficiente de trombina (que tem como função converter o fibrinogénio em fibrina e que tem um papel muito importante na coagulação do sangue), para abordar e superar as principais limitações do tratamento convencional: risco de desenvolvimento de anticorpos inibitórios contra a terapia de reposição de fator e tratamentos sobrecarregados. (Pasi J., et al., 2017; Sehgal A., et al. 2015)

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

### 5. Pacientes com Inibidores

Infelizmente, uma das mais principais complicações do tratamento da hemofilia com reposição de fatores de coagulação derivados de plasma, incluindo ambos fatores VIII e IX, é o desenvolvimento de inibidores contra estes fatores, sendo estes, anticorpos IgG que neutralizam os fatores de coagulação. Quando os pacientes encontram-se com altos níveis de anticorpos inibitórios, podem responder inadequadamente à terapia profilática pré-operatória, estando descritos na literatura que nestes casos, os episódios de sangramento se tornam menos frequentes mas por outro lado, mais difíceis de controlar.

São mais frequentemente encontrados em pessoas com hemofilia severa, em comparação com aqueles que possuem hemofilia leve ou moderada. O desenvolvimento de inibidores em hemofilia A severa, ocorre em 20-30% dos casos e cerca de 5-10% na doença leve ou moderada. Estes inibidores são muito menos frequentemente encontrados na Hemofilia B, ocorrendo em menos de 5% dos indivíduos afetados, contudo, constituem um alto risco de anafilaxia grave e síndrome nefrótica para estes doentes, após a administração de concentrado de fator IX.

Deve-se suspeitar da presença de inibidores, em qualquer paciente que não responder clinicamente à terapia de reposição de fatores de coagulação, particularmente se tiver sido anteriormente eficaz. Caso ocorra num doente com hemofilia leve, apesar de muito improvável, este deverá ser imediatamente considerado um caso de hemofilia “grave”. A confirmação da presença destes anticorpos e a sua respetiva quantificação deverá ser realizada num laboratório devidamente qualificado. Geralmente, para se medir a atividade de um inibidor, utiliza-se a unidade de Bethesda por mililitros. Um inibidor de resposta reduzida apresenta valores menores a 5 BU/ml, enquanto que perante um inibidor de elevada resposta é definido por um nível maior ou igual a 5 BU/ml. O tratamento destes pacientes é difícil e bastante dispendioso. Atualmente, a terapia de escolha em pacientes hemofílicos com inibidores é a indução de tolerância imunológica, podendo ser também utilizados concentrados de factor recombinante VIIa (rfVIIa) e de complexos de protrombina ativada. Os factores de risco para o desenvolvimento destes inibidores, identificados até ao momento pela comunidade científica são: história familiar e mutação heterogénea nos genes F8 e F9. (Anderson J., et al., 2013; Brewer A., et al., 2003; Heiland M., et al., 2003; Laguna P., Klukowska A., 2005; Margaglione M., Intriери M., 2018; Morimoto Y., et al., 2003; Smith J., et al., 2016; World Federation of Hemophilia, 2012)

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

### 6. Anestesia local

O tratamento cirúrgico de doentes hemofílicos, pode ser feito com segurança sob anestesia local, não havendo qualquer contra-indicação absoluta para qualquer técnica anestésica, porém, poderá haver a necessidade de cobertura com fator de coagulação (20 a 40%). (World Federation of Hemophilia, 2012)

As técnicas anestésicas que não necessitam de cobertura são: técnica infiltrativa por vestibular (pode ser utilizada em todos os dentes superiores e nos pré-molares, caninos e incisivos inferiores por vestibular); técnica intra-papilar (pode ser usada para anestésias qualquer dente); técnica intra-ligamentar (normalmente não causam qualquer complicação, contudo, existe um ligeiro risco de causar hemorragia no ligamento periodontal, resultando em dor severa). Por outro lado, as técnicas anestésicas que necessitam de cobertura são: técnica troncular/bloqueio do nervo alveolar inferior (necessário apenas em molares mandibulares); técnica infiltrativa por lingual e no pavimento da boca. (Brewer A., et al., 2003)

Quanto ao tipo de anestésico, não existem restrições, mas está descrito na literatura, que a articaína com epinefrina consegue atingir uma melhor penetração óssea. O uso de vasoconstritor contribui para uma melhor hemostasia. Por fim, o médico-dentista deve estar ciente que existe risco de ocorrer um hematoma muscular no espaço retromolar ou pterigóideu e potencial compromisso das vias aéreas devido ao mesmo, aquando na utilização das técnicas que necessitam de cobertura com fator de coagulação. (Anderson J., et al., 2013)

### 7. Medicação pós-operatória

Relativamente à medicação pós-operatória, é recomendado que se evite a utilização de aspirina e anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), pois são drogas que têm maior tendência para causar hemorragias, como resultado do efeito inibitório na função plaquetária, apesar de serem benéficas no controlo da dor dentária. Doses adequadas de paracetamol, podem ser prescritas. Não existem contra-indicações para o uso de antibióticos orais, contudo, só devem ser prescritos se clinicamente necessário. A decisão na terapêutica farmacológica pós-operatória, idealmente, deverá ser feita em conformidade com o hematologista. (Anderson J., et al., 2013; Scully C., et al., 2002; World Federation of Hemophilia, 2012)

### III. DISCUSSÃO

#### 1. Resultados de testes recentes das novas potenciais terapias

##### i. Terapia genética

Em 2014, Nathwani A. *et al.*, testou a segurança e eficácia da terapia genética de F.IX em 10 pacientes com hemofilia B severa, tendo consistido na infusão intravenosa de uma dose única de vetor AAV8. Observou, melhorias clínicas, resultando num aumento consistente da expressão de fator IX a longo prazo, mantendo-se estável durante cerca de 3 anos, sem terem notado efeitos tóxicos, no seguimento do período de “*follow-up*”, com uma redução significativa de episódios hemorrágicos e na necessidade de terapia profilática de concentrado de fator IX. Mais recentemente em 2017, Miesbach W. *et al.*, testou a dose única de AMT-060 (que combina um vetor viral adeno-associado (AAV5) com um promotor específico do fígado, dirigindo assim, a expressão de FIX), em 10 pacientes (9 deles com hemofilia B severa), tendo notado que é bem tolerado, seguro e resulta numa expressão endógena estável, dos níveis de F.IX, em até 1 ano. Obteve-se melhorias na severidade da doença em todos os participantes, onde permitiu que a maioria (8 dos 9 com hemofilia B severa) pudesse descontinuar a profilaxia. Paralelamente a este último estudo, no mesmo ano (2017), Rangarajan S. *et al.*, infundiu AAV5 de códon otimizado, em 9 homens com hemofilia A severa, com um “*follow-up*” de 52 semanas, conseguindo uma normalização sustentada do nível de atividade do fator VIII durante um período de 1 ano, em seis dos sete participantes, que receberam uma dose alta, com estabilização da hemostasia e uma profunda redução na necessidade de uso de fator VIII profilático.

##### ii. Factores polietilenoglicolizados

Konkle B. *et al.* (2016), avaliou a segurança e eficácia da utilização de um novo produto de F.VIII recombinante de 3ª geração, cujo princípio ativo é quimicamente modificado com polietilenoglicol, denominado de BAX 855, em pacientes com hemofilia A severa, previamente tratados, com idades entre os 12 e 65 anos, comparando com outro produto já licenciado, mas não modificado. Verificou que este, com semi-vida prolongada, foi altamente eficaz na prevenção e tratamento de episódios hemorrágicos, com inexistência de desenvolvimento de anticorpos inibitórios, sem reacções adversas ou alérgicas inesperadas e ausência de qualquer resposta imune a BAX 855, nos pacientes tratados com uma ou duas infusões deste mesmo. Nogami K. *et al.* (2017), comparou dados entre a população geral (presentes no estudo de

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

Konkle B. *et al.*) e japonesa, tendo considerado, igualmente seguro e bem tolerado na subpopulação japonesa.

Santagostino E. e Mancuso M. (2018), testaram a utilização de um novo produto de F.IX recombinante “glico-polietilenizado”, Nonacog beta pegol, em 115 pacientes com Hemofilia B, previamente tratados com produtos padrão de F.IX, onde verificaram uma taxa de sucesso hemostático de 100%, em todos os pacientes durante grandes cirurgias, com apenas uma dose pré-operatória, tendo conseguido manter os níveis de F.IX desejados sem doses adicionais, durante as cirurgias. Concluíram, que é altamente eficaz e seguro no período perioperatório, oferecendo um intervalo de infusão mais conveniente e uma diminuição na frequência de consumo de fator, do que a terapia convencional.

### iii. Terapia de interferência de RNA (Fitusiran)

Negrier C. *et al.* (2017), realizou duas cirurgias dentárias, em pacientes com hemofilia A, que receberam doses (via sub-cutânea) de Fitusiran previamente (para além de outros procedimentos cirúrgicos): uma extração de um pré-molar (cirurgia menor, em que paciente possuía inibidores) e outra de dois molares (cirurgia major, sem presença de inibidores por parte do paciente). Ambas foram realizadas, aquando os níveis de AT diminuíssem no mínimo 75%. Na primeira, obteve uma perda de sangue quase inexistente, comparável com um paciente não-hemofílico, sem tratamento hemostático. Na extração dos molares, sem tratamento hemostático e suplementos de F.VIII pré ou pós-operatório, o paciente reportou ausência de hemorragia pós-cirúrgica. Machin N. e Ragni M. (2018), na sua revisão, notaram que a injeção subcutânea de Fitusiran reduziu os níveis de antitrombina e aumentou a formação de trombina em participantes com hemofilia A ou hemofilia B com ou sem inibidores, resultando num maior sucesso hemostático perioperatório, podendo até, ser utilizado noutras doenças sanguíneas raras.

Perante a literatura analisada, podemos perspetivar o futuro, no tratamento cirúrgico e sua manutenção perioperatória, com entusiasmo e positividade, pois os resultados encontrados em testes destas novas potenciais terapias, indicam que (apesar de estudos e ensaios clínicos ainda insuficientes no contexto da cirurgia oral, para conclusões definitivas) será possível reduzir os custos, diminuir a sobrecarga de tratamentos, prevenir o desenvolvimento de anticorpos inibitórios, melhorar a capacidade hemostática em hemofílicos e superar outras limitações, podendo, por ventura, ser possível tratar doentes como se não o fossem.

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

### IV. CONCLUSÃO

- A fase perioperatória mais importante, para atingir o sucesso clínico no tratamento da hemofilia, é a prevenção. É imprescindível, que exista uma regular e excelente comunicação entre o médico-dentista e o hematologista.
- As terapêuticas convencionais, possuem eficácia e segurança, contudo, verificam-se limitações: tratamentos de longo prazo; elevados custos; alguns não são eficazes na hemofilia B ou em casos severos da doença e, por fim, possibilidade de desenvolvimento de anticorpos inibitórios.
- A terapia genética, com administração de dose única, mostrou-se eficaz e bem tolerada, em casos severos de hemofilia A ou B, resultando na expressão e normalização dos níveis de fator de coagulação, a longo prazo, sem existir qualquer resposta imune, durante o tempo de observação. Os produtos de fatores “glico-polietilenizados”, demonstram eficácia e segurança, no tratamento e prevenção da hemofilia A ou B: oferecem intervalos de administração mais convenientes e menos frequentes, apresentam maior tempo de semi-vida, o que resulta em menores doses necessárias e numa estabilização dos valores de fator de coagulação, mais prolongada, com menor probabilidade de ocorrência de uma resposta imune adversa. O Fitusiran, constitui um agente hemostático com grande potencial, em casos de hemofilia A ou B, com ou sem inibidores, tendo-se verificado eficaz na redução dos níveis de antitrombina e consequente aumento de trombina.
- Apesar dos resultados obtidos em testes recentes, é ainda necessário que se realizem mais estudos no futuro, para consolidar e comprovar, as conclusões destes pequenos estudos, que testam a segurança e eficácia de novas potenciais terapias.

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

### V. BIBLIOGRAFIA

- Anderson, J. A. M. *et al.* (2013). Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *British Dental Journal*. Nature Publishing Group, 215(10), pp. 497–504.
- Bhardwaj, R., Rath, G. and Goyal, A. K. (2018). Advancement in the treatment of haemophilia. *International Journal of Biological Macromolecules*. Elsevier B.V, 118, pp. 289–295.
- Brewer A. (2008). Dental Management of Patients With Inhibitors To Factor VIII or Factor IX. *World Federation of Hemophilia*, (45).
- Brewer A., *et al.* (2003). The dental management of adult patients with haemophilia and other congenital bleeding disorders. *The Scottish Oral Health Group for Medically Compromised Patients*, (9), pp. 673–677.
- Carter, G. and Goss, A. N. (2003). Tranexamic acid mouthwash - A prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32(5), pp. 504–507.
- Cerveró A., *et al.* (2007). Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 12(5), p. 8.
- Coppola, A. *et al.* (2015). Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(2).
- Correa, M. E. P. *et al.* (2006). Clinical Impact of Oral Health Indexes in Dental Extraction of Hemophilic Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 64(5), pp. 785–788.
- Engelen, E. T. *et al.* (2018). Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(7).
- Evens, H., Chuah, M. K. and VandenDriessche, T. (2018). Haemophilia gene therapy: From trailblazer to gamechanger. *Haemophilia*, 24(March), pp. 50–59.
- Flores, R. P. G. *et al.* (2004). Hemofilia e anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 54(6), pp. 865–871.
- Gupta, A., Epstein, J. B. and Cabay, R. J. (2007). Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *Journal of the Canadian Dental Association*, 73(1), p. 8.
- Heiland, M., Weber, M. and Schmelzle, R. (2003). Life-Threatening Bleeding After Dental Extraction in a Hemophilia A Patient With Inhibitors to Factor VIII: A Case Report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(11), pp. 1350–1353.
- Hews-Girard, J. *et al.* (2018). Desmopressin in non-severe haemophilia A: Test-response and clinical outcomes in a single Canadian centre review. *Haemophilia*, (June), pp. 1–6.
- Hewson, I. and Makhmalloaf, P. (2010). Management of third molar removal with a single dose of recombinant Factor IX (BenefIX) and local measures in severe haemophilia B. *Australian Dental Journal*, 55(3), pp. 322–324.
- Israels, S. *et al.* (2006). Bleeding disorders: Characterization, dental considerations and management. *Journal of the Canadian Dental Association*, 72(9).

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

- Konkle, B. A. *et al.* (2015). Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*, 126(9), pp. 1078–1085.
- Kumar, S. (2016). Local Hemostatic Agents in the Management of Bleeding in Oral Surgery. *Asian J Pharm Clin Res*, 9(3), pp. 35–41.
- Laguna, P. and Klukowska, A. (2005). Management of oral bleedings with recombinant factor VIIa in children with haemophilia A and inhibitor. *Haemophilia*, 11(1), pp. 2–4.
- Machin, N., Ragni, M. V. and Smith, K. J. (2018). Gene therapy in hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *Blood Advances*, 2(14), pp. 1792–1798.
- Machin, N. and Ragni, M. V. (2018). An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *Journal of Blood Medicine*, pp. 135–140.
- Malmquist, J. P. (2011). Complications in Oral and Maxillofacial Surgery: Management of Hemostasis and Bleeding Disorders in Surgical Procedures. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. Elsevier Ltd, 23(3), pp. 387–394.
- Margaglione, M. and Intriari, M. (2018). Genetic Risk Factors and Inhibitor Development in Hemophilia: What Is Known and Searching for the Unknown. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 44(6), pp. 509–516.
- Miesbach, W. *et al.* (2018). Gene therapy with adeno-associated virus vector 5–human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood*, 131(9), pp. 1022–1031.
- Morimoto, Y. *et al.* (2003). Intraoral hemostasis using a recombinant activated factor VII preparation in a hemophilia A patient with inhibitor. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), pp. 1095–1097.
- Nathwani, A. C. *et al.* (2014). Long-Term Safety and Efficacy of Factor IX Gene Therapy in Hemophilia B. *New England Journal of Medicine*, 371(21), pp. 1994–2004.
- Negrier, C. *et al.* (2017). Perioperative Management in Patients with Hemophilia Receiving Fitusiran , an Investigational RNAi Therapeutic Targeting Antithrombin for the Treatment of Hemophilia. *Blood Journal*, (1), p. 14.
- Nguyen, D. D. and Takenaka, K. (2009). Evaluation and Management of Hereditary Hemophilia in the Emergency Department. *Journal of Emergency Nursing*, 35(5), pp. 437–441.
- Nogami, K. *et al.* (2018). Correction to: Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations (Int J Hematol, (2017), 106. *International Journal of Hematology*. Springer Japan, 107(1), pp. 123–124.
- Ohmori, T. (2018). Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives. *International Journal of Hematology*. Springer Japan, p. 11.
- Pasi, K. J. *et al.* (2017). Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *New England Journal of Medicine*, p. 10.

## CIRURGIA ORAL NO PACIENTE HEMOFÍLICO

- Peisker, A., Raschke, G. F. and Schultze-Mosgau, S. (2014). Management of dental extraction in patients with haemophilia A and B: A report of 58 extractions. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 19(1), pp. 55–60.
- Ramström, G. (1975). Tooth extractions in hemophiliacs. *International Journal of Oral Surgery*, 4(1), pp. 1–17.
- Rangarajan, S. *et al.* (2017). AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, p. 12.
- Santagostino, E. (2018). GlycoPEGylated recombinant factor IX for hemophilia B in context. *Dove Press Journal: Drug Design, Development and Therapy*, pp. 2933–2943.
- Scully, C. and Wolff, A. (2002). Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *ORAL SURGERY, ORAL MEDICINE, ORAL PATHOLOGY, ORAL RADIOLOGY, AND ENDODONTICS*, 94(1), pp. 57–64.
- Sehgal, A. *et al.* (2015). An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nature Medicine*. Nature Publishing Group, 21(5), pp. 492–497.
- Sindet-Pedersen, S. *et al.* (1989). Hemostatic Effect of Tranexamic Acid Mouthwash in Anticoagulant-Treated Patients Undergoing Oral Surgery. *New England Journal of Medicine*, 320(13), pp. 840–843.
- Smith, J. A. (2016). Hemophilia: What the Oral and Maxillofacial Surgeon Needs to Know. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 28(4), pp. 481–489.
- World Federation of Hemophilia (2012). GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA (second edition). [em linha]. Disponível em <<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>>. [Consultado em 23-08-18]
- Wynn, T. and Gumuscu, B. (2016). Potential role of a new PEGylated recombinant factor VIII for hemophilia A. *Dove Press Journal: Journal of Blood Medicine*, p. 8.
- Zaliuniene, R. *et al.* (2014). Hemophilia and oral health. *Stomatologija Baltic Dental and Maxillofacial Journal REVIEWS Stomatologija Baltic Dental and Maxillofacial Journal*, 16(16), pp. 127–131.
- Zaliuniene, R. *et al.* (2018). Hemophilia and oral health. *New England Journal of Medicine*. Nature Publishing Group, 61(1), pp. 1994–2004.