



UNISUL

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

DÉBORA FIDELIS LONGO

**DIAGNÓSTICO TARDIO DE COAGULOPATIA HEREDITÁRIA APÓS
EXODONTIA DE TERCEIRO MOLAR**

Tubarão

2019

DÉBORA FIDELIS LONGO

**DIAGNÓSTICO TARDIO DE COAGULOPATIA HEREDITÁRIA APÓS
EXODONTIA DE TERCEIRO MOLAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Odontologia da Universidade do
Sul de Santa Catarina como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Janaina Solomon Ghizoni

Tubarão
2019

DÉBORA FIDELIS LONGO

**DIAGNÓSTICO TARDIO DE COAGULOPATIA HEREDITÁRIA APÓS
EXODONTIA DE TERCEIRO MOLAR**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Bacharel em Odontologia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia da Universidade do Sul de Santa Catarina.

Tubarão, 19 de junho de 2019.

Dr^a Janaina Salomon Ghizoni
CRO-SC 9988

Prof^a e orientadora **Janaina Salomon Ghizoni, Dr^a.**
Universidade do Sul de Santa Catarina

Gláucia Helena Faraco de Medeiros
CRO-SC 4207

Prof^a. **Gláucia Helena Faraco de Medeiros, Msc**
Universidade do Sul de Santa Catarina
Congregação do Curso de Medicina

Prof^a. **Maria Zélia Baldessar**
Universidade do Sul de Santa Catarina
Portaria GR nº 214/2016

Dedico essa dissertação a todos que, de alguma forma, contribuíram para que o meu sonho pudesse se tornar realidade.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por se fazer presente em minha vida nos pequenos detalhes, por mostrar que seus planos são perfeitos e que todo desafio da vida tem um propósito. Obrigada, Senhor, por me proporcionar saúde e vivacidade para encarar os obstáculos que já passaram e os que ainda estarão por vir.

Aos meus pais, Honorina Boneli Fidelis e Pedro Marcon Longo, pelos princípios a mim transmitidos, por me ensinarem a ser forte e lutar pelos meus objetivos. Aos meus irmãos, Morgana Fidelis Longo e Pedro Igor Fidelis Longo, por dividirem comigo todos os momentos da minha vida. Não há palavras para descrever o amor que sinto pela minha família.

Ao meu namorado Raul Brustolin, por ser meu companheiro, meu melhor amigo, meu amor, a pessoa com quem eu sei que posso contar e que não mede esforços para me ajudar. Sem você ao meu lado tudo seria muito mais difícil. Obrigada por todo apoio e carinho nesses seis anos.

Aos meus avós paternos, Lauro Longo (*in memoriam*) e Maria Marcon Longo (*in memoriam*), que eu não tive o prazer de conhecer pessoalmente, mas sei que de onde estiverem estarão orgulhosos de mim.

Aos meus avós maternos, meu querido avô José Torres Fidelis (*in memoriam*) que eu perdi durante esse período de faculdade, mas que sempre estará presente em meu coração. À minha amável avó Margarida Boneli Fidelis, a pessoa com o maior coração que eu conheço.

Aos meus afilhados, Valentina Fidelis Mateus e Joaquim Brustolin Antunes, minhas maiores riquezas que me enchem de orgulho.

À família do meu namorado, que considero como minha também. Por serem meus apoiadores, às vezes, cobaias e por quem eu tenho uma admiração gigantesca. Sou grata por poder dividir bons momentos com vocês.

A minha orientadora, Prof^a Dr^a Janaína Solomon Ghizoni, por me aceitar como orientada, por dividir comigo seus conhecimentos, além das palavras de motivação durante o desenvolvimento deste trabalho. És uma profissional exemplar, que sempre terei como referência na minha carreira profissional. Espero levar para essa jornada que se inicia ao menos um pouquinho da sua maneira de praticar a odontologia com excelência.

À Dr^a Maria Zélia Baldessar, hematologista/hemoterapeuta responsável pelo diagnóstico do caso que, gentilmente, contribuiu com as informações necessárias para complementar este trabalho e que prontamente aceitou o convite para integrar a banca avaliadora.

À Prof^a. Msc. Gláucia Helena Faraco de Medeiros, por aceitar fazer parte da minha banca avaliadora. Tenho-lhe muito apresso e representas uma das pessoas mais importantes durante a minha graduação, com quem eu pude conviver diretamente durante alguns semestres como monitora da disciplina de Diagnóstico em Odontologia. A maior incentivadora às apresentações de painel científico e que despertou em mim o gostinho pela pesquisa através do grupo GPDIO. Serei eternamente grata pelos conhecimentos a mim transmitidos e, principalmente, por ver em mim um potencial que eu nem imaginava existir. Você tem um lugar especial em meu coração.

Sou grata a Faculdade de Odontologia da UNISUL, na pessoa de seu coordenador, Prof^o. Marcelo Tomas de Oliveira.

Agradeço minha dupla de faculdade, Augusto Schlickmann, por dividir comigo a rotina das clínicas e por toda parceria durante esse período.

Sou imensamente agradecida pelas amizades que realizei durante o tempo de graduação. Seria injusto enumerar aqui apenas alguns nomes. Todos vocês foram e continuarão sendo especiais para mim.

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo” (Martin Luther King).

RESUMO

Os pacientes portadores de coagulopatias hereditárias como hemofilia e doença de von Willebrand apresentam maior propensão para sangramentos devido a alterações na hemóstase normal. Em virtude disso, o tratamento odontológico, em especial a cirurgia oral, requer cuidados especiais. Assim sendo, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura e relatar um caso de complicação pós-operatória em um paciente portador de coagulopatia hereditária não diagnosticada. Foi possível concluir com este trabalho que a cirurgia oral pode ser realizada em pacientes portadores de distúrbio hemorrágico hereditários, sempre atrelados a realização de um plano de tratamento adequado em cooperação com o hematologista/hemoterapeuta, a fim de minimizar o risco hemorrágico.

Palavras-chave: Coagulopatia hereditária. Cirurgia Oral. Hemofilia. Doença de von Willebrand.

ABSTRACT

Patients with hereditary coagulopathies such as hemophilia and von Willebrand disease, are more prone to bleeding due to changes in normal hemostasis. Because of this, dental treatment, especially oral surgery requires special care. Therefore, the present study aims to review the literature and report a case of postoperative complication in a patient with undiagnosed hereditary coagulopathy. It was concluded from this study that oral surgery can be performed in patients with hereditary hemorrhagic disorders, so that treatment plan can be carried out adequately in cooperation with the hematologist/hematotherapist in order to minimize the hemorrhagic risk.

Key words: Hereditary coagulopathy. Oral Surgery. Hemophilia. von Willebrand disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Diagrama esquemático do FVW	18
Figura 2 – Radiografia Panorâmica evidenciando os terceiros molares inclusos	28
Figura 3 – 6º dia pós-operatório	29
Figura 4 – 12º dia pós-operatório	29
Figura 5 – 13º dia pós-operatório	30
Figura 6 – 14º dia pós-operatório	30
Figura 7 – 17º dia pós-operatório	30
Figura 8 – 21º dia pós-operatório	31
Figura 9 – 1º dia pós início do tratamento	32
Figura 10 – 3º dia pós início do tratamento	33
Figura 11 – 1º dia pós fim do tratamento	33
Figura 12 – 5º dia pós fim do tratamento	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparativo entre as manifestações das principais CH's	18
Tabela 2 – Classificação fenotípica da DVW	19
Tabela 3 – Definição de hemostasia adequada em procedimentos cirúrgicos	23
Tabela 4 – Plano de tratamento para realização de cirurgia oral em paciente portador de distúrbio hemorrágico hereditário	24
Tabela 5 – Níveis dos fatores de coagulação encontrados	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE'S – Anti-inflamatório não esteroidal

CD – Cirurgião-dentista

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

DVW – Doença de von Willebrand

FVW – Fator de von Willebrand

FIX – Fator IX

FVIII – Fator VIII

HA – Hemofilia A

HE – Hemofilia B

CH – Coagulopatia hereditária

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNISUL – Universidade do Sul de Santa Catarina

WFH – World Federation of Hemophilia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 OBJETIVOS	15
1.1.1 Objetivos Específicos.....	15
2 METODOLOGIA.....	16
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
3.1 HEMOSTASE.....	17
3.2 COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS	17
3.2.1 Doença de von Willebrand	18
3.2.1.1 Fator de von Willebrand.....	18
3.2.1.2 Classificação da doença de von Willebrand.....	19
3.2.1.3 Diagnóstico da doença de von Willebrand.....	20
3.2.1.4 Tratamento da doença de von Willebrand.....	21
3.2.2 Hemofilia.....	21
3.2.2.1 Hemofilia A.....	22
3.2.2.1.1 Fator VIII.....	22
3.2.2.2 Hemofilia B	22
3.2.2.2.1 Fator IX	22
3.2.2.3 Diagnóstico da hemofilia.....	23
3.2.2.4 Tratamento da hemofilia.....	23
3.3 CIRURGIA ORAL MENOR EM PACIENTES PORTADORES DE COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS.....	24
3.4 TRATAMENTO ADJUVANTE	27
3.4.1 Desmopressina	27
3.4.2 Antifibrinolíticos.....	27
3.4.3 Colas de fibrina.....	28
4 RELATO DE CASO	29
5 DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÃO.....	37
7 REFERÊNCIAS.....	38
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	42
ANEXOS	45

ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UNISUL46

1 INTRODUÇÃO

As coagulopatias hereditárias como hemofilia e doença de von Willebrand (DVW) são um conjunto de doenças hemorrágicas hereditárias em que a pessoa portadora apresenta maior propensão para sangramentos^{1,2}.

Em consequência da hemóstase normal prejudicada, ocorre a tendência a sangramentos que apresentam variações da gravidade conforme o grau de deficiência do determinado fator de coagulação². Os pacientes com hemofilia e DVW necessitam de cuidados antes de cirurgias e procedimentos invasivos em virtude do risco hemorrágico³.

A DVW é considerada o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum em humanos com prevalência populacional de um a cada cem indivíduos (1%). Ela é resultado de defeitos quantitativos ou qualitativos do fator de von Willebrand (FVW) e apresenta variações que são classificadas atualmente em: tipo 1, tipo 2 e tipo 3⁴⁻⁷.

O tipo 1 é o mais comum e corresponde por cerca de 75% a 80% dos casos, sendo uma deficiência quantitativa parcial do FVW. O tipo 2 afeta de 15 a 20% dos casos de DVW e subdivide-se em 2A, 2B, 2M e 2N, de acordo com diferentes deficiências na forma e/ou função do FVW. O tipo 3 representa a forma mais rara e acomete menos de 1% dos casos sendo que caracteriza-se pela quase total ausência do FVW^{8,9}.

O FVW é uma grande proteína plasmática multimérica solúvel que serve de mediador na hemostasia plaquetária e veículo do fator VIII (FVIII) pró-coagulante. Devido a esta função, os pacientes portadores de DVW podem resultar, também, em níveis diminuídos de FVIII^{8,10}.

Pacientes portadores da DVW podem apresentar sangramento mucocutâneo recorrente incluindo epistaxe, menorragia, sangramento gengival após trauma e cirurgia^{5,8}. O sangramento musculoesquelético é raro, mas pode acometer portadores de DVW do tipo 3⁶. O diagnóstico da doença abrange a avaliação dos sintomas clínicos de sangramento excessivo, estudo de coagulação com análise do FVW bem como do histórico familiar da doença⁷.

A hemofilia é considerada um distúrbio hemorrágico ligado ao cromossomo X, sendo a hemofilia A (HA) e hemofilia B (HB) as mais comuns^{11,12}. Elas são classificadas fenotipicamente em leve, grave e moderada com base nos níveis dos fatores de coagulação relacionado¹³. A deficiência do FVIII e FIX é encontrada no portador de HA e HB, respectivamente^{2,12,14,15}.

Dentre os sintomas da hemofilia estão sangramentos espontâneos, hematomas na primeira infância e sangramento excessivo relacionados a trauma e cirurgia¹².

Devido ao risco hemorrágico, procedimentos odontológicos em pacientes portadores de hemofilia e DVW devem ser realizados tendo uma cooperação entre o cirurgião-dentista (CD) e o hematologista/hemoterapeuta tendo em vista uma diminuição dos riscos para o paciente¹.

Em razão da importância do conhecimento a respeito dos distúrbios hemorrágicos hereditários pelo CD, em especial a hemofilia e DVW, o presente trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico com complicação pós-operatória de cirurgia de exodontia de terceiro molar impactado em um paciente com coagulopatia hereditária (CH) não diagnosticada, bem como revisar a literatura para explanação da situação clínica.

1.1 OBJETIVOS

Revisar a literatura sobre as coagulopatias hereditárias, em especial as hemofilias A e B e a doença de von Willebrand, além de relatar um caso clínico de paciente diagnosticado tardiamente como portador de coagulopatia hereditária, submetido a exodontia de terceiro molar impactado.

1.1.1 Objetivos Específicos

- a) Enfatizar os aspectos fundamentais da fisiopatologia, classificação, diagnóstico e expressão clínica das hemofilias A e B e doença de von Willebrand;
- b) Ressaltar as possibilidades de tratamento odontológico nesses pacientes;
- c) Apresentar os cuidados necessários para realização de cirurgia oral de forma segura nesses pacientes;
- d) Relacionar o caso clínico descrito quanto às manifestações clínicas, exames complementares e tratamentos ofertados com base na literatura atual pesquisada.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho se caracterizou por ser um estudo retrospectivo, em que foram relatadas característica clínicas, procedimentos realizados, resultados de exames laboratoriais e relato do paciente sobre o tratamento médico realizado.

O paciente foi atendido na clínica odontológica de cirurgia da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), em maio de 2018. Foram utilizados artigos em inglês indexados nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNISUL sob parecer de número 3.328.279 - 15/05/2019 (Anexo A).

O participante fez parte do estudo após a explicação dos objetivos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice A).

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 HEMOSTASE

A hemóstase consiste na prevenção da perda de volume sanguíneo. Ela ocorre através de diferentes mecanismos como constrição vascular, formação de tampão plaquetário, formação de coágulo sanguíneo e crescimento de tecido fibroso neste coágulo, previamente formado¹⁶. A integridade vascular e fluidez do sangue são mantidas pela complexa interação entre substâncias pró-coagulantes e anticoagulantes que são fornecidas pelo sangue, vaso e elementos subvasculares¹⁷.

Durante o processo de hemóstase, ocorre a constrição vascular devido a contração da musculatura lisa da parede do vaso que resulta em imediata diminuição do fluxo sanguíneo no vaso lesado. A formação do tampão plaquetário acontece na sequência pela atração de plaquetas. Inicialmente, o tampão fica solto, entretanto, consegue ser efetivo no bloqueio a perda de sangue em pequenas aberturas vasculares. Posteriormente a constituição do tampão plaquetário, ocorre a formação de filamentos de fibrina que se prendem fortemente às plaquetas, gerando o coágulo de fibrina que se retrai fechando ainda mais o vaso¹⁶.

Todo esse processo ocorre através de uma série de reações em cascata na qual ocorre a ativação de fatores e cofatores de coagulação tendo como objetivo final a formação de trombina¹⁸. A trombina é a proteína responsável pela transformação de fibrinogênio em fibrina resultando na rede de fibrina no coágulo, tornando-o estável e resultando na interrupção do fluxo sanguíneo¹⁷.

O processo de coagulação ocorre através de duas vias, sendo elas intrínsecas quando o plasma entra em contato com a superfície externa e extrínsecas quando está associada a introdução de componentes teciduais no plasma^{16,17}.

Os fatores VIII, IX e FVW, que estão relacionados a HA, HB e DVW, respectivamente, são proteínas envolvidas na hemóstase, sendo o FVW relacionado a hemóstase primária e aos fatores VIII e IX, na hemóstase secundária. Porém, pelo fato de o FVW ser transportador do FVIII, portadores de DVW podem apresentar, também, a hemóstase secundária comprometida².

3.2 COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS

As CH's são um grupo de doenças hemorrágicas hereditárias no qual o paciente portador apresenta maior propensão a episódios hemorrágicos^{1,2}.

Os pacientes acometidos pelas CH's apresentam hemóstase normal prejudicada (tabela 1), contudo a gravidade depende do grau de deficiência do fator de coagulação relacionado. Dentre as CH's mais comuns estão a hemofilia e a DVW².

Tabela 1 - Comparativo entre as manifestações das principais CH's

Coagulopatia hereditária	Fator de Coagulação envolvido	Comprometimento na hemóstase	Sangramento
DVW	FVW	Primária	Espontâneo ou tardio
Hemofilia A	FVIII	Secundária	Tardio
Hemofilia B	FIX	Secundária	Tardio

Fonte: Autor.

3.2.1 Doença de von Willebrand

A DVW é a patologia hemorrágica hereditária autossômica mais comum em humanos. Apresenta prevalência populacional de um em cem indivíduos (1%)^{4,6}. Ela exibe predileção pelo sexo feminino tendo proporção de 2:1 e não apresenta predileção geográfica ou étnica⁷. Foi, originalmente, descrita por Erick von Willebrand, em 1926, sendo conhecida, até então, como pseudo-hemofilia¹⁹.

A causa da DVW é a deficiência ou disfunção do FVW. Em função disso, o portador da doença apresenta alteração na hemostasia plaquetária e pode apresentar níveis diminuídos de FVIII, devido ao FVW servir de veículo para a FVIII no plasma⁸. Contudo, os efeitos na hemostasia primária aumentam o risco de eventos hemorrágicos no paciente com DVW¹⁰.

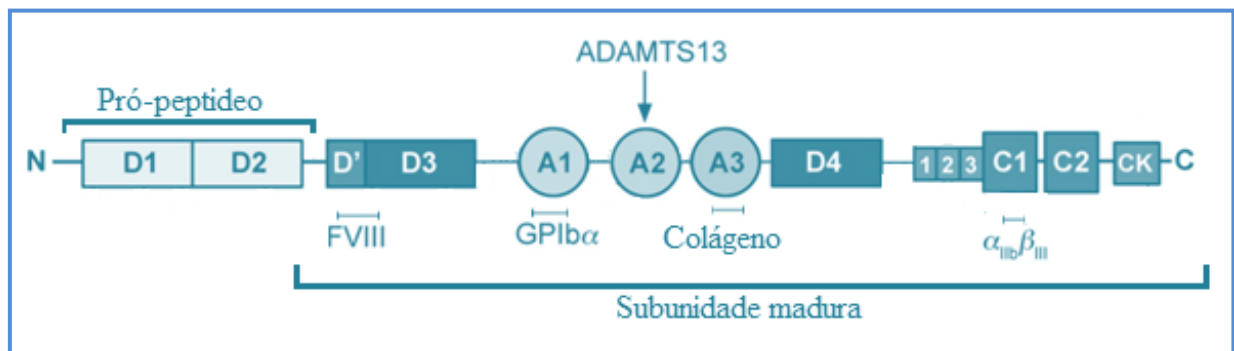
Os sintomas apresentados na DVW incluem epistaxe e sangramento menstrual abundante em mulheres, além de sangramento prolongado após trauma e cirurgia^{5,8}. No entanto, podem não possuir história prévia de sangramento, se o caso for de crianças acometidas pela forma leve da DVW que não sofreram desafios hemostáticos significativos²⁰.

3.2.1.1 Fator de von Willebrand

O FVW é uma glicoproteína multimérica que se apresenta ausente ou anormal na DVW⁸. Ele é encontrado no plasma, no subendotélio, nos grânulos das plaquetas e nos corpúsculos de Weibel-Palede das células endoteliais. O FVW serve como proteína transportadora para o FVIII de coagulação e atua na adesão da plaqueta ao endotélio²¹.

O gene do FVW encontra-se no braço curto do cromossomo 12 e compreende 52 exons^{7,22}. O FVW é sintetizado pelas células endoteliais e por megacariócitos a partir de um precursor, denominado pró-FVW, formado pelo pró-peptídeo e pela subunidade madura. O pró-peptídeo e a subunidade madura são compostos por quatro tipos de repetições de domínios que vão da região N terminal a região C terminal²³ (figura 1). Cada domínio do fator apresenta uma função. O domínio D possui sítio de ligação ao FVIII circulante, enquanto os domínios A1 à glicoproteína plaquetária Ib (GPIb); no domínio A2 apresenta sítio de ligação a ADAMTS13 (uma desintegrina e metaloproteinase com domínio trombospondina); no A3 ao colágeno e no C1 a integrina plaquetária $\alpha_{IIb}\beta_{III}$ ²⁴.

Figura 1 – Diagrama esquemático do FVW



Fonte: Crawley²⁴ – Modificado.

O FVW atua como sinalizador do dano à parede do vaso, dando início a hemostasia primária com a adesão de plaquetas ao local lesionado, sendo ele o mediador inicial no desenvolvimento do trombo por meio de interações específicas com componentes da matriz extracelular e receptores de plaquetas²⁵.

3.2.1.2 Classificação da doença de von Willebrand

Atualmente, a DVW é classificada em tipo 1, 2 e 3. O tipo 1 é o mais comum e corresponde de 75% a 80% dos casos, sendo uma deficiência quantitativa parcial do FVW. O tipo 2 representa de 15% a 20% dos casos, sendo que apresenta variantes qualitativas subdivididas em tipo 2A, 2B, 2M e 2N, de acordo com diferentes variações na forma e/ou função do FVW. O tipo 3 é a forma mais rara e afeta menos de 1% dos casos, representa uma deficiência quantitativa grave apresentando quase total ausência do FVW^{6,9}.

Tabela 2 - Classificação fenotípica da DVW

Tipo	Característica
1	Deficiência quantitativa parcial do FVW. O FVW tem uma atividade funcional normal em relação ao nível de antígeno.
2	Deficiência qualitativa do FVW.
2A	Ocorre diminuição da adesão plaquetária dependente de FVW e uma deficiência seletiva de multímeros de alto peso molecular.
2B	Refere-se a todas as variantes qualitativas com maior afinidade para a glicoproteína plaquetária Ib.
2M	Diminuição da adesão plaquetária dependente de FVW sem uma deficiência seletiva de multímeros de VWF de alto peso molecular.
2N	Diminuição acentuada da atividade de ligação para o FVIII.
3	Deficiência praticamente completa de FVW.

Fonte: Budde²⁶ - Modificado.

Segundo Epping *et al*.⁸, as variações da DVW podem afetar tanto homens quanto mulheres, sendo que os tipos 1, 2A e 2B são herdados de maneira autossômica dominante, enquanto os tipos 2M, 2N e 3 são herdados de maneira autossômica recessiva.

3.2.1.3 Diagnóstico da doença de von Willebrand

Os sintomas da DVW são sangramentos, geralmente leves, no tipo 1, aumentando em gravidade nos tipos 2 e 3²⁶. Para o diagnóstico da DVW são realizados uma variedade de testes, incluindo sinais clínicos de sangramento excessivo, histórico familiar e estudo da coagulação com exames laboratoriais para análise das anormalidades. O exame genético molecular pode servir como teste adicional, porém ainda é limitado para os tipos 2 e 3⁷.

Os procedimentos para diagnóstico da DVW são divididos em três componentes, sendo eles: procedimento de orientação, contendo histórico de hemorragia do paciente e da família, tempo de sangramento, testes de filtro, tempo parcial de tromboplastina e contagem de plaquetas; testes confirmatórios, com atividade de FVIII, FVW:ag (antígeno), FVW:RCo (atividade do cofator de ristocetina), FVW:CB (capacidade de ligação do colágeno); e testes realizados por laboratórios especializados, RIPA (aglutinação de plaquetas induzida por ristocetina, FVW:AgII (propeptídeo), estrutura multimérica de FVW, FVW:FVIIIIB (capacidade de ligação ao FVIII) e métodos genéticos moleculares²⁶.

3.2.1.4 Tratamento da doença de von Willebrand

Os princípios do tratamento são o diagnóstico específico do tipo de DVW, avaliação da gravidade da hemorragia a ser tratada ou procedimento a ser realizado e conteúdo do produto de reposição caso a terapia de reposição seja necessária²⁰.

O tratamento da DVW deve levar em consideração o efeito da doença na hemostasia primária, acarretado pela diminuição, ausência ou mau funcionamento do FVW e na hemostasia secundária quando o nível de FVIII está diminuído²⁶.

De acordo com Lillicrap⁷, o uso de desmopressina permite segurança hemostática para o tratamento de sangramentos mucocutâneos e para prevenir sangramentos durante procedimentos invasivos em pacientes com DVW tipo 1 e tipo 2A. Porém, o mesmo geralmente não ocorre em pacientes do tipo 2B, 2M, 2 N e 3. A terapêutica adjuvante com antifibrinolíticos apresenta benefícios para tratamento de mulheres com menorragia. Para pacientes que não respondem adequadamente a desmopressina ou a outros agentes coadjuvantes pode ser realizado reposição terapêutica de concentrado de FVW e FVIII.

O desenvolvimento de aloanticorpos contra o FVW é uma complicação do tratamento da DVW que ocorre em pequena proporção a pacientes do tipo 3⁵. Os pacientes afetados podem apresentar uma variedade de sintomas, incluindo a falta ou perda de resposta hemostática a concentrados de FVW infundidos e, em casos raros, gerar reações anafiláticas⁶.

3.2.2 Hemofilia

A hemofilia consiste em um distúrbio hemorrágico ligado ao cromossomo X^{2,14,15}. De acordo com as Diretrizes para o manejo da hemofilia da WFH, levantamentos globais indicam que aproximadamente 400.000 pessoas no mundo são hemofílicas¹².

Na hemofilia, enquanto a hemóstase primária e a formação do tampão plaquetário encontram-se preservados, a constituição e estabilização do coagulo sanguíneo encontram-se defeituosos resultando clinicamente em sangramento tardio^{2,11}.

Procedimentos odontológicos invasivos em pacientes portadores de hemofilia podem ocasionar sangramento oral excessivo^{2,27}. Devido a isso, deve ocorrer uma cooperação entre hematologista/hemoterapeuta e CD, sendo o primeiro responsável por fornecer um tratamento profilático apropriado e o segundo por realizar técnicas para reduzir a probabilidade de sangramento excessivo relacionado a cirurgia¹.

3.2.2.1 Hemofilia A

A HA é causada pela deficiência de FVIII^{2,12,14,15}. Ela acomete 1 a cada 5.000 nascidos vivos do sexo masculino¹⁵. É a mais comum das hemofilias ocorrendo em todos os grupos raciais e podendo ser encontrada em todo o mundo¹⁴.

3.2.2.1.1 Fator VIII

O FVIII é uma glicoproteína plasmática complexa de 2351 aminoácidos sintetizada principalmente pelos hepatócitos. É um dos maiores e menos estáveis fatores de coagulação, circulando no plasma em um complexo não covalente com o FVW que o protege da degradação proteolítica prematura e concentra-o em locais de lesão vascular. A meia-vida do FVIII é em torno de 12 horas em adultos chegando a ser ainda menor em crianças¹¹.

O FVIII é codificado pelo gene F8. Esse gene apresenta 187 Kb de tamanho e está localizado no braço longo do cromossomo X, na banda mais distal sendo constituído por 26 exons. A maior parte dos casos de HA está relacionado a variação de nucleotídeo único através de mutação missense, sendo essa mais frequente em todas as gravidades da doença¹⁴.

3.2.2.2 Hemofilia B

A HB é resultado da deficiência de FIX^{2,12,14,15}. Ela apresenta uma prevalência de 1 para 30 mil nascidos vivos do sexo masculino^{14,15}. É considerada um distúrbio hemorrágico raro, porém é estimado que sua prevalência continue aumentando devido a um melhor diagnóstico e coleta de dados²⁸. Em aproximadamente 50% dos casos, a hemofilia B apresenta-se de forma esporádica, não apresentando um histórico familiar conhecido¹⁴.

3.2.2.2.1 Fator IX

O FIX é uma serino-protease de 415 aminoácidos sintetizada no fígado, sendo a maior proteína dependente de vitamina K. A concentração plasmática do FIX é em torno de 50 vezes a do FVIII e apresenta uma meia vida de aproximadamente 24 horas¹¹.

O gene F9, que codifica a proteína FIX, está localizado no braço longo do cromossomo X e é composto por 8 exons. As variações patogênicas ocorrem em todo gene F9 e são de natureza heterogêneas. A principal variação relatada é substituição de nucleotídeos (73%) através de mutação missense¹⁴.

3.2.2.3 Diagnóstico da hemofilia

O diagnóstico das hemofilias leva em consideração dados do histórico familiar, apresentação de complicações hemorrágica e testes laboratoriais confirmatórios. No entanto, um terço dos hemofílicos não apresentam histórico familiar e são diagnosticados apenas após episódio hemorrágico¹¹.

Os sintomas da hemofilia são: o fácil hematoma na primeira infância, hemorragia excessiva após trauma ou cirurgia e sangramento espontâneo sem razão aparente, particularmente em músculos e tecidos moles¹².

O nível plasmático residual do FVIII, na HA e FIX, na HB é considerado o preditor mais crítico para o sangramento espontâneo. Dessa maneira, os pacientes com hemofilia são fenotipicamente classificados em quadros graves, moderados e leves¹³.

Ensaio laboratoriais são utilizados para medir a atividade coagulante do FIX (FIX:C) e FVIII (FVIII:C) para avaliar o grau de deficiência da hemofilia²⁹. De acordo com a classificação, o paciente com níveis de fator circulante <1% é considerado grave, entre 1 a 5% é moderado e >5 a <40% é leve^{12,28}.

3.2.2.4 Tratamento da hemofilia

O tratamento do paciente hemofílico com episódios hemorrágicos, historicamente era realizado com base nas terapias de infusão sendo, inicialmente, com sangue total, posteriormente com plasma congelado fresco e mais atualmente com concentrado de fator específico. O mesmo pode ser realizado sob demanda, quando realizado após o episódio de hemorrágico ou com caráter profilático³⁰.

A administração dos concentrados é realizada por via intravenosa sendo a dosagem, duração da terapia, bem como o uso profilático e a escolha do produto elaborada através de intervenção especializada²⁷.

A profilaxia é realizada visando a prevenção ou a diminuição de sangramentos e está associada a redução do dano articular e melhora na qualidade de vida do paciente, porém em contraposição está a dificuldade de adesão ao tratamento profilático, incluindo o ônus de injeções recorrentes²⁸. No entanto, atualmente, estão disponíveis diferentes tratamentos eficazes e seguros para a hemofilia, incluindo o uso de drogas hemostáticas que acabam superando as limitações existentes na profilaxia³⁰.

Nos pacientes acometidos pela HB, o tratamento com desmopressina, diferentemente do que ocorre com os pacientes diagnosticados com DVW e HA, não surte efeito, portanto, não apresenta valor terapêutico^{7,31}.

3.3 CIRURGIA ORAL MENOR EM PACIENTES PORTADORES DE COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS

Van Galen² afirma, em sua revisão sistemática, que as cirurgias orais menores, como a exodontia, são procedimentos odontológicos que podem resultar em complicações hemorrágicas em pacientes com distúrbios de sangramento hereditário, como hemofilia e DVW. Fatores relacionados à doença, como gravidade da hemofilia, fatores locais e sistêmicos do paciente, inflamação periodontal, vasculopatia ou disfunção plaquetária e fatores relacionados à intervenção cirúrgica, como número de dentes extraídos e a dimensão da superfície da ferida interferem na quantidade e gravidade do sangramento.

De acordo com Meyer *et al.*¹⁰, os procedimentos odontológicos ou intervenções cirúrgicas devem ser realizados tendo conhecimento que o distúrbio hemorrágico está presente. Consequentemente, cuidados especiais devem ser tomados a fim de evitar potenciais complicações hemorrágicas.

As cirurgias orais, nos pacientes portadores de hemofilia e DVW, devem ser realizadas tendo uma cooperação entre o CD e o hematologista/hemoterapeuta a fim de buscar uma diminuição dos riscos para o paciente uma vez que ele apresenta chance de manifestar complicações hemorrágicas^{1,32}.

Tabela 3 - Definição de hemostasia adequada em procedimentos cirúrgicos

(continua)	
	Característica
Excelente	Perda sanguínea intra e/ou pós-operatória semelhante ao paciente não hemofílico (em torno de 10%).
Bom	Perda sanguínea intra e/ou pós-operatória levemente aumentada em relação à expectativa para o paciente não hemofílico (entre 10 e 25% do esperado), mas a diferença é julgada pelo CD como clinicamente insignificante.
Razoável	A perda sanguínea intra e / ou pós-operatória aumentada em relação à expectativa para o paciente não hemofílico (25–50%) e necessidade de tratamento adicional.

Tabela 3 - Definição de hemostasia adequada em procedimentos cirúrgicos

	Característica
Ruim	Perda sanguínea intra e / ou pós-operatória significativa que é substancialmente aumentada em relação à expectativa para o paciente não hemofílico (> 50%) e requer intervenção. Hipotensão inesperada ou transferência inesperada para UTI devido a sangramento

Fonte: Srivastava¹² - Modificado.

Como mostra a tabela 3, o CD deve avaliar a hemostasia tanto no intraoperatório, quanto no pós-operatório a fim de identificar possíveis alterações^{12,32}. Segundo as Diretrizes para tratamento odontológico de pacientes com distúrbios hemorrágicos hereditários da World Federation of Hemophilia (WFH), a exodontia ou procedimentos cirúrgicos orais devem ser realizadas tendo um plano de tratamento (tabela 4) para minimizar os riscos de sangramento excessivo. Bem como a necessidade de cobertura profilática deve ser discutida com o hematologista³².

Tabela 4 – Plano de tratamento para realização de cirurgia oral em paciente portador de distúrbio hemorrágico hereditário

	Plano de Tratamento
Pré-operatório	• Realizar um estudo clínico e exame radiográfico; • Discutir com o hematologista sobre a necessidade de: - Cobertura profilática; - Administração do fator de coagulação; - Agentes hemostáticos locais; - Uso de agente antifibrinolítico administrado no dia anterior a cirurgia e continuado por 7 dias; • Garantir que a cavidade oral é tão saudável quanto possível antes de qualquer procedimento cirúrgico;
Intraoperatório	• Pedir ao paciente para fazer bochecho de clorexidina por 2 minutos antes da administração do anestésico local; • Realizar a cirurgia da forma mais atraumática possível; • Suturar as margens gengivais; • Se necessário, usar agente hemostático local como a cola de fibrina;

Tabela 4 – Plano de tratamento para realização de cirurgia oral em paciente portador de distúrbio hemorrágico hereditário

(conclusão)	
Período Cirúrgico	Plano de Tratamento
Pós-Operatório	• Passar as recomendações de forma detalhada ao paciente, sendo elas: – Não enxaguar a boca por 24 horas; – Não fumar por 24 horas; – Seguir uma dieta macia por 24 horas; – Não realizar atividades física por 24 horas; – Tomar as medicações prescritas conforme orientação; • Informar contato de emergência para caso de complicações; • Observar o paciente por um período prolongado após uma extração dentária. Podendo ser: – Algumas horas para os pacientes com leve tendência a sangramento; – Supervisão durante a noite no hospital para aqueles com condições mais grave ou uma história de sangramento prolongado, apesar da cobertura hemostática.

Fonte: Brewer³² - Modificado.

É possível a realização de todos os tipos de anestésias locais disponíveis para o CD. As anestésias infiltrativas, intrapapilares e intraligamentares são realizadas sob cobertura de fator 20% a 40%, embora ambas possam ser administradas por profissionais experientes sem a necessidade de tratamento prévio. Em relação ao bloqueio do nervo alveolar inferior e lingual pode ser necessário terapia de reposição de fator, previamente ao procedimento^{12,33}.

O controle da dor no paciente portador de CH deve ser realizado de maneira a evitar fármacos que potencializem o risco hemorrágico, como por exemplo o ácido acetilsalicílico e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE'S). Dessa maneira é recomendado uso de inibidores da COX-2 por estarem associados a uma menor disfunção plaquetária, e a analgesia dando preferência ao Paracetamol. A antibioticoterapia apenas deve ser realizada quando for clinicamente necessário¹².

Hewson *et al.*³³ afirmam que o episódio de sangramento pós-cirúrgico acaba comprometendo a cicatrização da ferida, aumentando o risco de infecção secundária além de prolongar o tempo para conclusão do tratamento odontológico e interferir na qualidade de vida do paciente.

Quando a extração dentária for necessária, podem ser realizadas medidas hemostáticas locais, entre elas: pressão direta na área usando compressa de gaze, mantida por pelo menos 15 minutos; realização de suturas para fechar a ferida; aplicação de agentes hemostáticos locais como uso de ácido tranexâmico ou ácido épsilon aminocapróico como enxaguante bucal e aplicação de cola de fibrina. Além disso, o paciente deve ser orientado a evitar fazer bochechos até o dia seguinte ao término do sangramento, evitar também alimentos e bebidas quentes e manter uma dieta leve por alguns dias, não fumar e relatar ao CD e ao hematologista, caso haja sangramento prolongado¹².

Para evitar a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos em pacientes portadores de CH's, é essencial que ocorra um acompanhamento odontológico do paciente, desde a infância para orientação de higiene oral e fluoretação adequada^{12,27}.

3.4 TRATAMENTO ADJUVANTE

No paciente portador de CH, o tratamento adjuvante apresenta um importante papel no controle da hemorragia, diminuindo a necessidade da utilização de concentrados de fatores de coagulação resultando em menor gasto com o tratamento e, evitando possível contaminação através dos hemoderivados¹².

3.4.1 Desmopressina

A desmopressina é um análogo sintético à vasopressina capaz de aumentar os níveis plasmáticos de fator FVIII e FVW. Dentre as vantagens, quando comparada com o uso de produtos do plasma, estão o custo mais baixo e a ausência de transmissão de infecções virais¹². Ela é eficaz no tratamento da HA e DVW, porém não apresenta resultados na HB^{7,31}.

Sua administração pode ser realizada por via subcutânea, infusão intravenosa ou por spray nasal. O pico de resposta é observado 60 minutos após a administração por via intravenosa ou subcutânea¹².

3.4.2 Antifibrinolíticos

A terapia antifibrinolítica promove a estabilidade do coágulo, sendo um tratamento barato e seguro para prevenir complicações hemorrágicas em pacientes portadores de distúrbios hemorrágicos submetidos a procedimentos orais e dentários². O uso de terapia antifibrinolítica

apresenta-se como eficaz tratamento de sangramentos, resultando na diminuição do uso de hemoderivados^{2,12}.

O ácido tranexâmico e o ácido épsilon aminocapróico são agentes antifibrinolíticos que apresentam-se úteis como auxiliares ao concentrado de fator e ao acetato de desmopressina³⁴. O ácido tranexâmico pode ser administrado como comprimido por via oral, infusão intravenosa e enxaguatório bucal. Ele é comumente prescrito por 7 dias após extrações dentárias para evitar sangramento pós-operatório. O ácido épsilon aminocapróico é semelhante ao ácido tranexâmico, porém, por apresentar meia vida plasmática mais curta, menos potente e mais tóxico é menos utilizado¹².

3.4.3 Colas de fibrina

A cola contém componentes humanos ou animais. Ela imita a via final da cascata de coagulação no ponto em que o fibrinogênio é convertido em fibrina na presença da trombina³².

Ela torna-se rígida e adere ao local de aplicação atuando como agente vedante capaz de cessar o sangramento. Pode ser encontrado na forma de spray que deve ser aplicado no local da ferida aberta com necessidade de hemostasia³⁵.

4 RELATO DE CASO

O paciente G. S. T., sexo masculino de 22 anos de idade, compareceu à clínica odontológica de cirurgia II da UNISUL com a queixa principal de dor persistente na região do dente 38.

Figura 2 – Radiografia Panorâmica evidenciando os terceiros molares inclusos



Durante anamnese, o paciente relatou não fazer uso de nenhuma medicação, não estar em tratamento médico, não ter passado por nenhum procedimento cirúrgico precedente, além de nunca ter realizado tratamento para anemia ou quaisquer outros tratamentos. Após exame clínico e radiográfico, foi constatada a indicação de extração dos terceiros molares não irrompidos que apresentavam-se em posição desfavorável a erupção como mostra a Figura 2.

Foi realizada a anestesia de bloqueio do nervo alveolar inferior, bucal e lingual e anestésias isquêmicas locais com solução de Mepivacaína com Epinefrina (1:100.000), retalho em L invertido, odontosseção do dente 38 com broca cirúrgica esférica número 06, remoção dos fragmentos dentais e sutura com 4 pontos simples realizados com fio de seda 4.0 (PROCARE®). O transcorrer ocorreu dentro do esperado, apresentando sangramento dentro da normalidade para um paciente normal e não ocorrendo nenhum tipo de intercorrência.

As recomendações pós-operatórias foram prescritas ao paciente bem como a terapêutica medicamentosa, sendo: Amoxicilina (500mg) de 8/8 h, por 7 dias; Diclofenado (50mg) de 8/8 h, por 3 dias; Dipirona (500mg) de 6/6 h, por 5 dias e uso tópico de Clorexidina (0,12%) duas vezes ao dia, por 7 dias a ser aplicada no sítio cirúrgico com auxílio de gaze embebida na solução.

Até o quinto dia pós-operatório, o paciente não relatou nenhuma complicação, porém no sexto dia começou a ocorrer uma variação no local da cicatrização (figura 3). Formou-se uma “lesão” de coloração arroxeada semelhante a uma bolha de aproximadamente 1cm localizada distalmente ao último ponto da sutura. Essa hemocle acabou rompendo-se no décimo segundo dia pós-operatório (figura 4) ocasionando um sangramento com pouco volume.

Figura 3 – 6º dia pós-operatório



Figura 4 – 12º dia pós-operatório

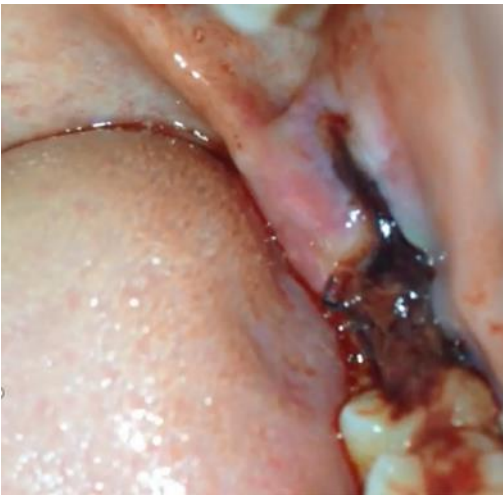


Figura 5 – 13º dia pós-operatório



Figura 6 – 14º dia pós-operatório



Figura 7 – 17º dia pós-operatório



Figura 8 – 21º dia pós-operatório



Do décimo terceiro ao décimo sétimo dia (figura 5, 6 e 7), a lesão apresentou uma evolução, aumentando de tamanho chegando a aproximadamente 2 cm de diâmetro. A mesma se rompe no 17º dia resultando em um episódio hemorrágico com sangramento mais intenso e expressivo. O paciente não procurou atendimento durante o episódio do sangramento relatando o ocorrido apenas posteriormente.

No vigésimo primeiro dia pós-operatório (figura 8), o paciente retorna à clínica de cirurgia odontológica II da UNISUL, onde passou por avaliação, sendo que após novos questionamentos sobre sangramentos antecedentes o paciente recordou de episódio de sangramento elevado após instalação de piercing na região da sobrancelha. Além da cicatrização tardia de seu irmão em um pós-operatório de cirurgia de fimose. Após esses episódios no pós-operatório, o paciente foi encaminhado à hematologista/hemoterapeuta Dr^a Maria Zélia Baldessar para avaliação, pois suspeitava tratar-se de uma coagulopatia.

O tratamento abordado pela hematologista/hemoterapeuta Dr^a Maria Zélia Baldessar foi a realização, em nível hospitalar, de infusão de uma unidade de crioprecipitado a cada 12 (doze) horas, durante 5 (cinco) dias e injeção de uma ampola de vitamina K intramuscular por 3 (três) dias. Além disso, foi solicitado hemograma e coagulograma. Ambos exames laboratoriais apresentaram valores dentro da normalidade, inclusive o tempo de sangramento, coagulação e contagem plaquetária. Devido a esse achado, foi repetido o exame de coagulograma e solicitados exames para avaliar os níveis de fatores específicos para DVW, HA e HB.

Tabela 5 – Níveis dos fatores de coagulação encontrados

Fator	Resultados	Valores de Referência
FVW	54,9%	Grupo O: 42,0 a 140,8 % Grupo A,B,AB: 66,1 a 176,3 %
FVIII	47%	50 a 150%
FIX	10%	70 a 120%

Fonte: Autor.

Os valores encontrados tanto de FVW e FVIII estavam levemente abaixo da normalidade, levando em consideração que o paciente apresenta tipo sanguíneo B+, representando uma pequena deficiência dos mesmos, enquanto o valor do FIX apresentava valor muito inferior ao mínimo de referência (tabela 3) confirmando o diagnóstico de hemofilia B leve (>5 a $<40\%$).

Após o primeiro dia de tratamento, já foi possível observar uma diferenciação do aspecto clínico da bolha, com formação de um tecido de coloração amarelado sobre ela (figura 9), a região foi cicatrizando, como podemos observar nas figuras 10 e 11, chegando até a cicatrização completa no quinto dia após o tratamento (figura 12), quando foi realizada a reavaliação do paciente e remoção as suturas, na clínica odontológica da UNISUL, sem ocorrer nenhuma intercorrência.

Figura 9 – 1º dia pós início do tratamento



Figura 10 – 3º dia pós início do tratamento



Figura 11 – 1º dia pós fim do tratamento



Figura 13 – 5º dia pós fim do tratamento



5 DISCUSSÃO

O manejo do paciente com CH não diagnosticada torna-se um desafio quando se trata de cirurgia na clínica odontológica. Segundo Bolton-Maggs¹¹, em alguns casos os hemofílicos e portadores de DVW são diagnosticados apenas após terem sofrido um desafio hemostático significativo sem apresentar nenhum histórico familiar e alterações em exames de triagem de coagulação. Além disso, de acordo com a revisão sistemática de Van Galen², a hemóstase primária do hemofílico apresenta-se normal, porém a hemóstase secundária encontra-se defeituosa, resultando em sangramento tardio. Portanto, o paciente pode parecer não ter alteração alguma até ter hemorragia tardia após a realização de procedimento cirúrgico, situação que condiz com o caso clínico relatado.

Segundo as Diretrizes para o manejo da hemofilia da WFH, distúrbios hemorrágicos diferentes podem apresentar sintomas muito semelhantes¹². Em virtude disso, é importante que, após o episódio de sangramento excessivo no paciente não diagnosticado, ocorra a investigação através dos testes laboratoriais confirmatórios para o correto diagnóstico. Inclusive, a HA e HB são consideradas por Bolton-Maggs¹¹ indistinguíveis clinicamente, sendo seu diagnóstico confirmado apenas por meio de ensaio de fator específico. Como ocorreu no caso relatado, após a complicação hemorrágica, foram realizados exames laboratoriais que determinaram o diagnóstico de HB.

São necessários cuidados especiais com o paciente portador de CH, em razão da maior propensão a episódio hemorrágico^{1,3}. Portanto, deve ocorrer uma colaboração dentre hematologista/hemoterapeuta e CD, quando o paciente necessitar de tratamento odontológico, sobretudo em se tratando de cirurgia oral. Além disso, o cirurgião-dentista deve estar atendo aos cuidados que devem serem tomados, quando for realizar procedimentos cirúrgicos no paciente com CH.

A hemofilia é classificada de acordo com o nível de deficiência quantitativa do fator circulante relacionado, sendo o FVIII na HA e o FIX na HB^{2,12,14,15}. Enquanto, na DVW a classificação ocorre através da deficiência do FVW que pode ser quantitativa nos tipos 1 e 3, e qualitativa no tipo 2^{6,9}. Dentre as formas mais comuns, estão o tipo 1 da DVW^{6,9} e a variante A das hemofilias¹⁴. O relato apresentado expõe um caso de HB, sendo essa considerada, por Swystun¹⁴, um tipo raro de CH.

O FVW está relacionado a hemóstase primária, ou seja, é um mediador no desenvolvimento do tampão plaquetário^{2,8,25}. Já o FVIII e o FIX estão envolvidos na hemóstase

secundária que consiste na estabilização do tampão pela fibrina^{2,11}. Qualquer alteração, seja na hemóstase primária ou secundária, aumentam os riscos hemorrágico para o paciente.

O uso de tratamentos adjuvantes, além de reduzir os custos, evitar a exposição do paciente a possíveis contaminações através da terapia de reposição pelos hemoderivados¹². Entretanto, a desmopressina, que é uma droga administrada no tratamento adjuvante, não apresenta eficácia na hemofilia B e, geralmente, nos pacientes com DVW do tipo 2B, 2M, 2N e 3⁷. Por isso, a importância do diagnóstico correto ser imprescindível para que ocorra o melhor tratamento e os cuidados necessários ao portador de CH.

6 CONCLUSÃO

Considerando as limitações desse estudo foi possível concluir que:

- Os portadores de CH apresentam hemóstase normal prejudicada e, consequentemente, apresentam maior propensão a sangramentos;
- Dentre as CH's mais comum estão a DVW e a hemofilia, respectivamente. Sendo o tipo 1, o mais comum na DVW, enquanto a HA a mais comum das hemofilias;
- A HB é considerada um distúrbio hemorrágico raro;
- O tratamento odontológico, sobretudo nas cirurgias, pode ser realizado no portador de CH, uma vez que seja elaborado um plano de tratamento em conjunto com o hematologista/hemoterapeuta.

7 REFERÊNCIAS

1. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders : 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005;11:504–9.
2. van Galen KPM, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJJ, Schutgens REG. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions (Systematic Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:1-33.
3. Chapin J, Bamme J, Hsu F, Christos P, Desancho M. Outcomes in Patients With Hemophilia and von Willebrand Disease Undergoing Invasive or Surgical Procedures. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016; 148-54.
4. Bowman M, Hopman M, Rapson D, Lillicrap D, James P. The prevalence of von Willebrand disease in the primary care setting. *J Thromb Haemost*. 2010;8:213–6.
5. Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease. *Blood Rev*. 2010;24(3):123–34.
6. James PD, Lillicrap D, Mannucci PM. Aloanticorpos na doença de von Willebrand. *Blood*. 2013; 122(5):636–40.
7. Lillicrap D. von Willebrand disease : advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. *Blood*. 2013; 122(23):254–60.
8. Epping L, Miesbach W, Nickles K, Eickholz P. Is gingival bleeding a symptom of type 2 and 3 von Willebrand disease? *PLOS One*. 2018;13(1):1–11.
9. Govorov I, Löfgren S, Chaireti R, Holmström M, Bremme K, Mints M. Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease – A Retrospective Observational Study. *PLOS One*. 2016;11(10):1–9.
10. Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Budde U, Slaughter MS, Haverich A, et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Hear Fail*. 2010;3(6):675–81.
11. Bolton-Maggs PH., Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361:1801–9.
12. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S., LLinás A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012;19(June):1–47.
13. Mancuso ME, Bidlingmaier C, Mahlangu NJ, Carcao M, Tosetto A,. The predictive value of factor VIII / factor IX levels to define the severity of hemophilia: communication from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:2106–10.
14. Swystun LL, James PD. Genetic Diagnosis in Hemophilia and von Willebrand disease. *Blood Rev*. 2017;31(1):47–56.
15. Graf L. Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. *Transfus Med*

- Hemother. 2018;45:86–91.
16. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology . 12 ed. Elsevier Health Sciences; 2011.
 17. Mann KG. Thrombin Generation in Hemorrhage Control and Vascular Occlusion. *Circulation*. 2011;124:225–35.
 18. Hoffman M. Remodeling the Blood Coagulation Cascade. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16(1/2):17–20.
 19. von Willebrand EA. Hereditary pseudohaemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(3):223–31.
 20. Berntorp E, Fuchs B, Makris M, Montgomery R, Flood V, O'Donnell JS, et al. Third Åland islands conference on von Willebrand disease, 26-28 September 2012: Meeting report. *Haemophilia*. 2013;19(03):1–18.
 21. Montgomery RR, Flood VH. What have we learned from large population studies of von Willebrand disease? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1):670-677.
 22. Ginsburg D, Handin RI, Bonthron DT, Donlon TA, Bruns GAP, Latt SA, et al. Human Von willebrand-Factor (Vwf) - Isolation of Complementary-Dna (Cdna) Clones and Chromosomal Localization. *Science*. 1985; 228(4706):1401–6.
 23. Mendolicchio GL, Ruggeri ZM. New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol*. 2005;42(1):5–14.
 24. Crawley JTB, de Groot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA. Unraveling the scissile bond: How ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2011;118(12):3212–21.
 25. Moake JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD. Involvement of large plasma von Willebrand Factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest*. 1986;78:1456–61.
 26. Budde U. Diagnosis of von Willebrand disease subtypes: Implications for treatment. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl. 5):27–38.
 27. Givol N, Hirschhorn A, Lubetsky A, Bashari D, Kenet G. Oral surgery-associated postoperative bleeding in haemophilia patients – a tertiary centre ' s two decade experience. *Haemophilia*. 2015;21:234–40.
 28. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Review of Hematology*. 2018;11(8):673–83.
 29. Bowyer AE, Duncan E.M, Antovic JP. Role of chromogenic assays in haemophilia A and B diagnosis. *Haemophilia*. 2018;24(4):578–83.
 30. Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E. Advances in treatment of bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2095–106.

31. Mannucci PM. Use of desmopressin in the treatment of hemophilia A: towards a golden jubilee. *Haematologica*. 2018;103(3):379–81.
32. Brewer A., Correa ME. Guidelines for Dental Treatment of Patients with Inherited Bleeding Disorders. *World Fed Hemoph*. 2006;(40):1–8.
33. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17:e185–e188.
34. Josephson N. The hemophilias and their clinical management. *Am Soc Hematol*. 2013;2013:261–7.
35. Sona PS, Lingam CM. Hemophilia - an overview. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2010;5(1):18–26.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: "Diagnóstico de discrasia sanguínea após exodontia de terceiro molar: Relato de caso" que tem como objetivo mostrar as complicações pós-operatórias de uma cirurgia de extração dentária no paciente portador de discrasia sanguínea não diagnosticada, afim de aprimorar os conhecimentos a respeito das desordens hemorrágicas e facilitar o seu diagnóstico precoce. Acredito que ela seja importante para captar conhecimentos para responder o questionamento: o que a literatura tem a dizer sobre as discrasias sanguíneas? E também relatar um caso para elucidação da situação clínica e suas devidas complicações.

Participação do estudo – A minha participação no referido estudo será de autorizar e fornecer os dados descritos e anexados no prontuário, no ano de 2018, como: dados clínicos, resultados de exames laboratoriais e fotografias intrabucais.

Riscos e Benefícios – Fui alertado que, da pesquisa a se realizar, posso esperar um benefícios tal como ampliar o conhecimento a respeito das discrasias sanguíneas e auxiliar no diagnóstico precoce. Recebi, também, a informação de que é possível que aconteçam os desconfortos ou riscos mínimos, no que diz respeito a manipulação das informações pessoais, clínicas e laboratoriais. Porém, as informações são confidenciais e minha privacidade será mantida, tendo o livre arbítrio para desistir a qualquer momento da minha participação.

Sigilo e Privacidade – Estou ciente de que a minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar será mantido em sigilo. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição dos dados da pesquisa.

Autonomia – É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, bem como me garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação. Declaro que fui informado de que posso me recusar a participar do estudo ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

Uso de imagem – Autorizo que os pesquisadores obtenham:

☒ (X) fotografia,

☐ () gravação de voz,

☐ () filmagem ou gravação em vídeo

De minha pessoa para fins de pesquisa científica, médica e/ou educacional.

Eu concordo que o material e informações obtidas relacionadas a minha pessoa possam ser publicados em aulas, congressos, eventos científicos, palestras ou periódicos científicos. Porém, a minha pessoa não deve ser identificada, tanto quanto possível, por nome ou qualquer outra forma.

As fotografias, vídeos e gravações ficarão sob a propriedade do grupo de pesquisadores pertinentes ao estudo e sob sua guarda.

De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Devolutiva dos resultados – os resultados da pesquisa serão disponibilizados por e-mail e/ou contato telefônico para o participante.

Contatos - Pesquisador Responsável: Janaína Salomon Ghizoni

Telefone para contato: (48) 3632-7763

E-mail para contato: janaina.ghizoni@unisul.br

Pesquisador: Débora Fidelis Longo

Telefone para contato: (48) 99933-8664

E-mail para contato: deb_fidelis@hotmail.com

Comitê de Ética – O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante sejam respeitados, sempre se pautando das Resoluções 466/12 e 510/16 do CNS. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética da UNISUL pelo telefone (48) 3279-1036 entre segunda e sexta-feira das 9 às 17horas ou pelo e-mail cep.contato@unisul.br.

Declaração – Declaro que li e entendi todas as informações presentes neste Termo e tive a oportunidade de discutir as informações do mesmo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e estou satisfeito com as respostas. Entendo que receberei uma via assinada e datada deste documento e que outra via será arquivada por 5 anos pelo pesquisador. Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, eu manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou pagar, por minha participação.

Nome e Assinatura do pesquisador responsável: _____

Nome e Assinatura do pesquisador que coletou os dados: _____

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar desse estudo como sujeito. Fui informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador _____ sobre o tema e o objetivo da pesquisa, assim como a maneira como ela será feita e os benefícios e os possíveis riscos decorrentes de minha participação. Recebi a garantia de que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto me traga qualquer prejuízo.

Nome por extenso: _____

RG: _____

Local e Data: _____

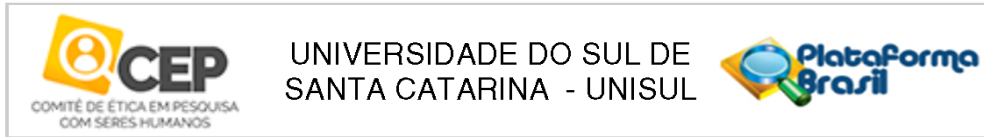
Assinatura: _____

Adaptado da PUCPR

Tubarão, 08/03/19

ANEXOS

ANEXO A – Termo de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Unisul



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DIAGNÓSTICO DE DISCRASIA SANGUÍNEA APÓS EXODONTIA DE TERCEIRO MOLAR: RELATO DE CASO

Pesquisador: Janaina Salomon Ghizoni

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12994919.1.0000.5369

Instituição Proponente: Fundação Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.328.279

Apresentação do Projeto:

Trata-se de trabalho de conclusão de curso intitulado: "DIAGNÓSTICO DE DISCRASIA SANGUÍNEA APÓS EXODONTIA DE TERCEIRO MOLAR: RELATO DE CASO", estudo do tipo relato de caso clínico e de caráter retrospectivo.

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Geral: Revisar a literatura sobre as discrasias sanguíneas, em especial a hemofilia B e a doença de von Willebrand e relatar um caso clínico de um paciente que foi diagnosticado portador de discrasia sanguínea após ser submetido a uma exodontia de terceiro molar impactado.

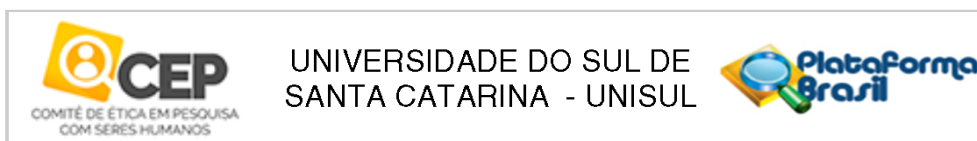
Objetivos Específicos:

- Enfatizar os aspectos fundamentais da fisiopatologia, classificação, diagnóstico e expressão clínica da hemofilia B e doença de von Willebrand.
- Ressaltar as possibilidades de tratamento.
- Correlacionar o caso clínico descrito quanto às manifestações clínicas, exames complementares e tratamentos ofertados com base na literatura atual pesquisada."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos: Os riscos à pesquisa serão classificados como riscos mínimos por se tratar de um estudo

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 3.328.279

retrospectivo, tais como, desconforto ou constrangimento no que diz respeito a manipulação de dados pessoais, clínicos e laboratoriais. O pesquisador responsável garantirá a privacidade do participante e sigilo das informações obtidas bem como o livre arbítrio do paciente para desistir da participação do relato de caso.

Benefícios: Ampliar o conhecimento dos profissionais a respeito das discrasias sanguíneas e auxiliar no diagnóstico precoce diminuindo os riscos cirúrgicos de uma doença não diagnosticada."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 e/ou 510/16.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificadas pendências éticas no protocolo de pesquisa apresentado.

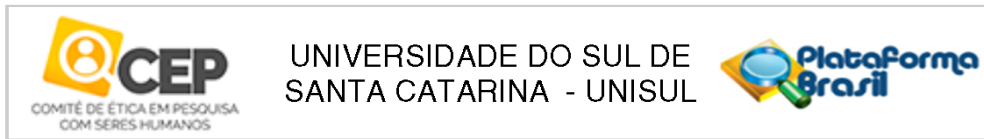
Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1332987.pdf	02/05/2019 18:37:25		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Instituicao.pdf	02/05/2019 18:36:11	Janaina Salomon Ghizoni	Aceito
Outros	Prontuario.pdf	02/05/2019 10:38:51	Janaina Salomon Ghizoni	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	02/05/2019 10:37:14	Janaina Salomon Ghizoni	Aceito

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOCA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 3.328.279

Ausência	TCLE.pdf	02/05/2019 10:37:14	Janaina Salomon Ghizoni	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TCC.pdf	02/05/2019 10:34:00	Janaina Salomon Ghizoni	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	02/05/2019 10:32:08	Janaina Salomon Ghizoni	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PALHOCA, 15 de Maio de 2019

Assinado por:
Josiane Somariva Prophiro
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.137-270
UF: SC **Município:** PALHOCA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br