

OCORRÊNCIA DE INIBIDORES DE FATOR VIII DA COAGULAÇÃO EM PACIENTES COM HEMOFILIA A ATENDIDOS NO HOSPITAL DE HEMATOLOGIA DA FUNDAÇÃO HEMOPE

Mayara Maria de Fatima Bezerra¹
Jeyce Kelle Ferreira de Andrade²
Magaly do Bom Parto Lopes Vieira Lima³

Biomedicina

RESUMO

A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência quantitativa ou qualitativa da atividade coagulante do fator VIII (FVIII) da coagulação. As hemofilias caracterizam-se clinicamente pelo aparecimento de sangramentos e manifestações hemorrágicas que acontecem sem associação com traumas evidentes. Atualmente umas das principais barreiras relacionadas ao tratamento da hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores contra o FVIII da coagulação. Pacientes portadores de hemofilia A que desenvolvem inibidor necessitam de maiores cuidados e uma terapia de reposição de fator diferenciada. Este trabalho tem como objetivo, verificar a ocorrência de inibidores de fator VIII em seus diferentes tipos e classifica-los em: Leve, moderada e grave em pacientes portadores de Hemofilia A, acompanhados na Fundação HEMOPE. O trabalho se baseou em um estudo transversal do tipo série de casos, onde foram analisados os prontuários de 100 pacientes acompanhados no ambulatório do HEMOPE. Primeiramente foi realizada a identificação dos pacientes portadores de Hemofilia A, em seguida separados os que apresentavam o inibidor contra o fator VIII. Posteriormente foi classificado os pacientes que apresentavam o inibidor em seus três tipos afim de associar a gravidade da doença à presença do inibidor. Nossos resultados demonstraram que dos 100 prontuários analisados 42% deles apresentavam a forma grave da Hemofilia A, 44% a forma moderada e 14% a forma leve. Onde, o percentual de pacientes hemofílicos A grave que apresentaram inibidor foi de 54,76%; o de hemofílicos A moderado com inibidor foi de 20,45% e não houve registro de hemofílicos A leve com histórico de inibidor. Estes resultados nos permitem concluir que a presença do inibidor está relacionada a gravidade da doença, fazendo surgir a necessidade de uma maior atenção na classificação destes pacientes para um melhor prognóstico e tratamento.

Palavras-chave: Hemofilia A; Inibidores de Fator VIII; Tratamento de Reposição.

¹ Aluna do Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Integrada de Pernambuco.
E-mail: mayaracalebe@gmail.com

² Docente da Faculdade Integrada de Pernambuco.
E-mail: jeyceandrade@gmail.com

³ Farmacêutica – Doutora em Genética e Biologia Molecular no Hemocentro de Pernambuco.
E-mail: mmaglima@yahoo.com.br

ABSTRACT

Hemophilia is an X-linked hereditary hemorrhagic disease caused by the quantitative or qualitative deficiency of coagulant factor VIII (FVIII) coagulation activity. Hemophilia is characterized clinically by the appearance of bleeding and hemorrhagic manifestations that occur without association with obvious traumas. Currently one of the main barriers related to the treatment of hemophilia A is the development of inhibitors against coagulation FVIII. Patients with hemophilia A who develop an inhibitor need greater care and a differentiated factor replacement therapy. This study aims to verify the occurrence of factor VIII inhibitors in their different types and classifies them into: Mild, moderate and severe in patients with Hemophilia A, accompanied by the HEMOPE Foundation. The study was based on a cross-sectional study of the case series, where the medical records of 100 patients were examined at the HEMOPE outpatient clinic. Firstly, patients with Hemophilia A were identified, followed by those with the inhibitor VIII. Subsequently, the patients who presented the inhibitor in their three types were classified in order to associate the severity of the disease with the presence of the inhibitor. Our results demonstrated that of the 100 charts analyzed 42% of them presented the severe form of hemophilia A, 44% the moderate form and 14% the mild form. Where, the percentage of severe hemophilia A patients presenting with inhibitor was 54.76%; Of hemophiliacs A with moderate inhibitor was 20.45% and there was no record of mild hemophilia A with a history of inhibitor. These results allow us to conclude that the presence of the inhibitor is related to the severity of the disease, raising the need for greater attention in the classification of these patients for a better prognosis and treatment.

Keywords: Hemophilia A; Factor VIII inhibitors; Replacement treatment.

1 INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência quantitativa ou qualitativa da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou Fator IX (hemofilia B) (LORENZI, 2006; OZELO, et al. 2007; BRASIL, 2015a). A prevalência estimada da hemofilia é de aproximadamente um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino, para a hemofilia A (SHETTY, et al. 1998; OZELO, et al. 2007; BRASIL, 2015a). As hemofilias são transmitidas predominantemente em indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação (cerca de 70% dos casos), como manifesta-se quase que exclusivamente nos homens, as mulheres portadoras são assintomáticas (LORENZI, 2006; BRASIL, 2015a). Filhas de homem com hemofilia serão portadoras obrigatórias. Apesar de muito rara, a hemofilia pode ocorrer em mulheres, resultante da união de homem com hemofilia e mulher portadora. Mulheres portadoras podem apresentar frequentes

episódios de baixos níveis de fator VIII ou fator IX, evento este relacionado à inativação do cromossomo X “normal”, ou seja, aquele que não carrega a mutação associada à hemofilia. (DAVID et al. 2002; JAYANDHARAN et al. 2005; BRASIL, 2015a).

As hemofilias se caracterizam clinicamente pelo aparecimento de sangramentos, que ocorrem após traumatismos de intensidade mínima. Contudo, muitas manifestações hemorrágicas acontecem sem associação com traumas evidentes. A frequência e a gravidade do quadro hemorrágico estão geralmente relacionadas com as concentrações plasmáticas do fator deficiente, de modo que a gravidade da doença é diretamente proporcional ao grau de deficiência do fator, que podem ser leves, moderadas ou graves. Desta forma, a quantificação do fator deficiente torna-se necessário para o correto acompanhamento e tratamento da doença (ZAGO; FALCÃO; & PASQUINI, 2001).

A apresentação clínica das hemofilias A e B são semelhantes, caracterizadas por sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares ou em outros tecidos ou cavidades. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral. Os episódios hemorrágicos podem surgir espontaneamente ou após traumas e variam de acordo com a atividade residual coagulante do fator VIII, que determina a classificação da gravidade da hemofilia. Os pacientes com deficiências graves apresentam manifestações hemorrágicas de repetição e hemartroses graves, as quais, quando não tratadas adequadamente, evoluem para artropatias crônicas e incapacitantes. Outras complicações que podem acometer os pacientes hemofílicos são os hematomas musculares, hematúria, sangramento gastrointestinal, cistos hemorrágicos, complicações neurológicas e outros tipos de sangramentos como epistaxes e sangramentos de mucosas (ZAGO, FALCÃO, e PASQUINI 2001; BRASIL 2015a).

O coagulograma com alargamento do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP) normal é observado na grande maioria das vezes, com exceção de alguns casos de hemofilia leve, onde o TTPa permanece normal. O diagnóstico confirmatório é realizado por meio da dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) (BRASIL, 2015a).

O acompanhamento de um paciente hemofílico implica uma série de providências, além de uma terapêutica de substituição feita com produtos derivados

do sangue, que devem conter o fator deficiente VIII ou IX, conforme for caso (ZAGO et al., 2001).

A reposição correta do fator ausente é a melhor forma para reparar as funções hemostáticas, observando a deficiência e a intensidade do sangramento, possibilita a formação do coágulo da mesma forma que em um indivíduo normal (HILGARTNER; MCMILLAN, 1982).

Os concentrados de fator VIII são obtidos a partir de pools de plasma, isto é, junções de diferentes plasmas humanos, submetidos a vários processos físicos e químicos, dentre eles, o calor seco, a pasteurização, o calor úmido, a nanofiltração e o tratamento com solventes e detergentes. Entre suas vantagens, está a sua facilidade de armazenamento e administração, além de reduzir as reações transfusionais devido à inativação viral, eliminando leucócitos e plaquetas na produção do concentrado (VILLAÇA et al., 2005).

A disponibilidade dos concentrados de fatores de coagulação, iniciada em 1968, a medida que contribuía no tratamento da hemofilia, colocava os hemofílicos expostos a inúmeros vírus, pois o sangue originava-se de vários doadores de todo o mundo, sem que houvesse certo controle. Os casos registrados relacionam-se com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e o vírus da hepatite C (HCV). Em 1980, a AIDS era a maior causa de morte entre os hemofílicos, mas atualmente o risco tem diminuído, devido à seleção dos doadores, que devem realizar inúmeros exames a fim de serem detectadas doenças. (HILGARTNER; MCMILLAN, 1982, MANUCCI, 2003)

Como a utilização dos concentrados de fatores derivados do plasma estava expondo os hemofílicos inúmeros vírus, surgiu a necessidade de clonagem do gene F8, a partir daí os casos de hemofílicos que contraíram HIV ou/e HCV diminuiu significativamente, como o custo desse produto é muito alto, em torno de 20 a 50% em relação do pool de plasma, apenas alguns países o utilizavam (MANUCCI, 2003).

O tratamento da hemofilia mudou significativamente nos últimos 40 anos, principalmente em países desenvolvidos, com a descoberta dos métodos de inativação viral e sua instituição, o tratamento da doença teve um avanço progressivo. Avanço impulsionado pela descoberta dos genes dos fatores VIII e da tecnologia de ácido nucleico recombinante, que permitiu que os genes fossem clonados e assim produzindo os concentrados de origem recombinante, sendo assim, o tratamento

padrão ouro das hemofilias é realizado por meio da reposição de fatores de origem plasmática ou recombinante (BRASIL, 2013d).

Os concentrados de fator de origem plasmática são altamente eficazes no controle dos sangramentos. Geralmente nos episódios de hemartroses o sucesso é de 90% após 1 ou 2 infusões do concentrado. Por serem altamente eficientes, os processos de inativação viral já evidenciam desta segurança através de ausência de relato de transmissão de vírus em pessoas com hemofilia desde o final da década de 80. (BRASIL, 2013d, MANUCCI, 2010).

Concentrados de origem recombinante têm em sua eficácia em relação a sangramentos, sucesso superior ou igual a 90%, são altamente seguros em relação à transmissão de vírus, atingindo seu máximo com produtos que são livres de qualquer material biológico humano. No entanto, existem evidências que demonstram que os concentrados de fator VIII de origem recombinante por serem mais imunogênicos que os de origem plasmática, podem levar a um risco maior de desenvolver inibidores de fator VIII, o que resultaria na perda parcial da eficácia do produto. (BRASIL, 2013d, MANUCCI, 2010, PIPE, 2008).

Com relação à eficácia todos os produtos registrados, tanto de origem plasmática quanto recombinante são altamente eficazes no controle de sangramento, com relação a segurança, ambos os produtos são altamente seguros, embora o de origem recombinante tenha segurança máxima, tanto o de origem plasmática quanto recombinante são produtos biológicos, sendo necessária manter monitoramento e vigilância contínua. Em relação a imunogenicidade ainda não existem evidências definitivas sobre essa questão (BRASIL, 2013d, MANUCCI, 2010).

No Brasil, 38,34% dos diagnósticos de hemofilia A referem-se à forma grave, seguida de 24,97% relativos à forma leve e 23,71% relacionados à forma moderada, pacientes classificados como hemofílicos graves são aqueles que possuem nível de fator VIII:C inferior a 1% do normal (<0.01 UI/ml), enquanto o moderado, entre 1 e 5% ($0.01 - 0.05$) e os leves possuem $> 5\%$ e $< 40\%$ do normal ($> 0.05 - < 0.40$ UI/ml) (BRASIL, 2015b; WHITE et al., 2005).

O uso repetido de FVIII leva alguns portadores da hemofilia a desenvolver anticorpos da classe IgG (Imunoglobulina G) contra o fator VIII, os chamados inibidores (BRASIL 2015a; LORENZI 2006). Entre 10%–30% dos pacientes com hemofilia A podem desenvolver inibidores, capazes de inibir a atividade coagulante do

fator VIII. Geralmente, os pacientes mais afetados pelos inibidores são aqueles acometidos por hemofilia grave (BRASIL, 2015a).

Os inibidores não ocorrem em todos os pacientes com hemofilia A, embora não seja possível definir o que acarreta o desenvolvimento do inibidor. Algumas questões são levantadas para compreender porque somente alguns hemofílicos desenvolvem inibidores, e se é possível prever o desenvolvimento de inibidor em um indivíduo (WHITE et al., 2005).

Compreender como e por que ocorrem inibidores na hemofilia A é importante, não só para ser capaz de informar aos pacientes em risco ao desenvolvimento, mas também para o tratamento terapêutico (WHITE et al., 2005).

Embora o mecanismo do desenvolvimento dos inibidores não seja completamente entendido, a ocorrência de inibidores reflete em uma resposta imune alogênica à administração repetida da proteína exógena. O tratamento de pacientes com inibidores é difícil e pode necessitar de grandes quantidades do fator a um custo considerável (CHAVES & RODRIGUES, 2008).

A presença do inibidor é, geralmente, confirmada usando-se um teste de coagulação sanguínea chamado ensaio de inibidor de Bethesda. A titulação de anticorpos pode ser realizada usando-se este teste e é descrita como o número de unidades Bethesda (UB) (CHAVES & RODRIGUES, 2008).

Ensaio de Nijmegen – Bethesda é o padrão ouro para avaliar inibitórios anticorpos contra o fator (F) VIII. Esse método tem algumas limitações, incluindo o Alto coeficiente de variação e a possível interferência de residual endógena ou exógena de fator VIII (BRASIL 2012c). Portanto, quanto maior o número de unidades de Bethesda, maior a quantidade de inibidores presentes no plasma. Um paciente é considerado de alto título quando apresenta resposta acima de 5 UB (CHAVES & RODRIGUES, 2008).

O Cálculo da dosagem de Inibidor é feito pela divisão da atividade de fator VIII de cada diluição do plasma do paciente pelo valor da atividade de fator VIII encontrado no plasma controle e multiplicado por 100. Onde a atividade residual de fator VIII versus a unidade Bethesda é plotada em papel mono-log em uma escala aritmética. Onde 1 unidade Bethesda corresponde a quantidade de inibidor capaz de neutralizar 50% da atividade de fator VIII plasmático (BRASIL, 2012c).

Visto que pacientes acometidos por Hemofilia A no Estado de Pernambuco chegam a 579 com percentual de 6,02% em relação ao Brasil (BRASIL, 2015b), onde os centros de tratamento especializados no estado são escassos, boa parte dos pacientes que manifestam a Hemofilia A (moderada e grave) desenvolvem inibidores de fator VIII, agravando o processo de coagulação.

Portanto, surge a necessidade de se conhecer melhor como os pacientes com Hemofilia A desenvolvem esse tipo de inibidor, afim de que o tratamento por infusão de fator VIII seja feita com eficácia melhorando a qualidade de vida dos pacientes e contribuindo para melhores estatísticas clínicas sobre a doença no Estado.

2 METODOLOGIA

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CEP/HEMOPE), o estudo iniciou-se, obedecendo também os princípios estabelecidos na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) conforme o parecer do comitê de ética de número 1.840.665.

Os dados foram coletados, dos prontuários de pacientes cadastrados no Laboratório de Hemostasia, no qual foram analisadas as informações sobre dosagem de FVIII e dosagem de inibidor de FVIII.

Portanto, foi adotado como amostra 100 prontuários dos pacientes do sexo masculino, com diagnóstico de Hemofilia A confirmado, acompanhados pelo referido ambulatório do Hospital de hematologia da fundação HEMOPE.

Nos prontuários analisamos os dados das seguintes variáveis:

- Idade
- Sexo
- Município de origem
- Dosagem do fator
- Classificação da Hemofilia A
- Ausência e/ou presença do inibidor

Os dados foram analisados com auxílio do software Microsoft Excel (Microsoft Corporation). A descrição das variáveis será realizada considerando as frequências absolutas e relativas a partir dos cálculos de média e mediana. As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos utilizando-se o teste Chiquadrado.

3 RESULTADOS

Nossos resultados demonstraram o percentual de hemofílicos A nos diferentes tipos de hemofilia A: leve, moderado e grave (tabela 1), onde a maioria dos pacientes que desenvolveram o inibidor de fator VIII, são acometidos das formas moderada e grave da hemofilia A conforme se observa na tabela 2 e no gráfico 1.

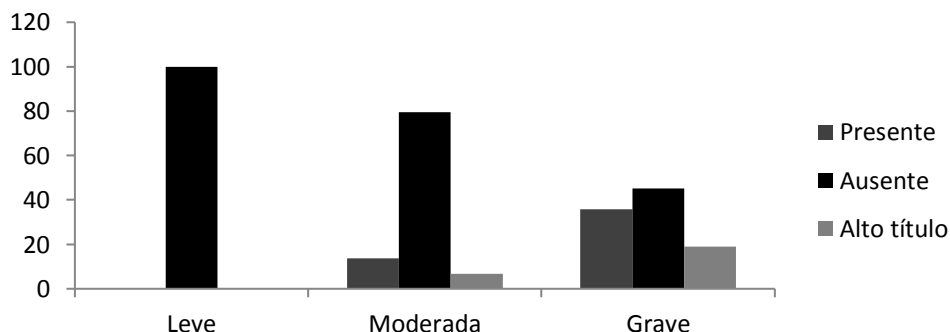
Tabela 1 – Mostra o percentual de hemofílicos A nos diferentes tipos de hemofilia A: Leve, moderada e grave atendidos no Hospital de Hematologia da fundação HEMOPE

PORCENTAGEM DOS GRUPOS DE HEMOFÍLICOS A			
LEVE (>5% - <40%)	MODERADA (1-5%)	GRAVE (<1%)	POPULAÇÃO
14%	44%	42%	100%

Tabela 2 – Mostra a classificação dos pacientes com relação a presença de inibidores de fator VIII nos diferentes tipos de Hemofilia A: Leve, Moderada e grave

	FREQUENCIA RELATIVA DA PRESENÇA DO INIBIDOR			POPULAÇÃO
	LEVE	MODERADO	GRAVE	
PRESENTE	0	13,63%	35,71%	22%
AUSENTE	100%	79,54%	45,23%	67%
ALTO TÍTULO	0	6,81%	19%	11%
TOTAL	14%	44%	42%	100%

Gráfico 1 – Classificação dos pacientes com relação a presença de inibidores de fator VIII nos diferentes tipos de Hemofilia A: Leve, Moderada e grave

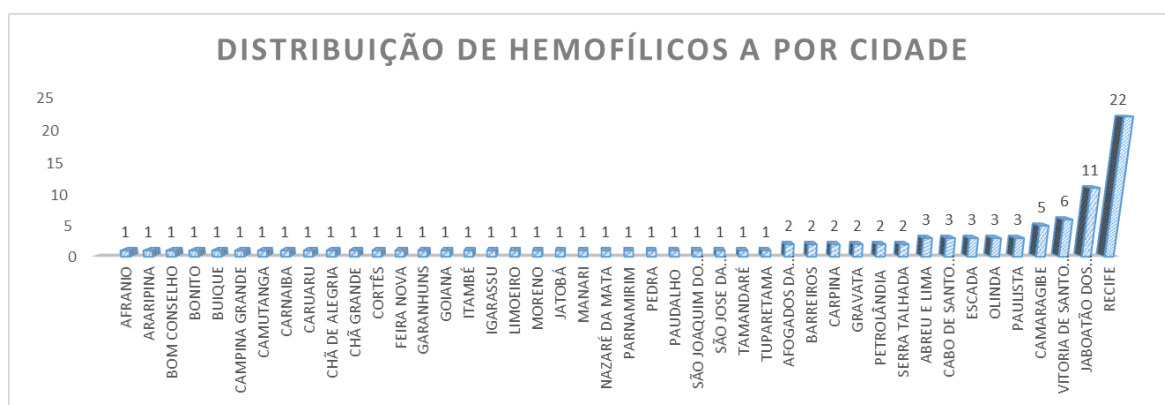


Como apresentado no gráfico 2, a distribuição de hemofílicos A, está concentrado na capital do Estado de Pernambuco, Recife e cidades próximas como Camaragibe, Vitória de Santo Antão e Jaboatão dos Guararapes, há também uma

ampla distribuição por todo o Estado e até fora dele, como é o caso de Campina Grande.

O Hospital de Hematologia da fundação HEMOPE, não só atende a pacientes do Estado de Pernambuco, mas também de outros estados sendo assim constatado por este estudo.

Gráfico 2 – O gráfico 2 mostra o percentual de hemofílicos A atendidos no Hemocentro de Pernambuco com sua distribuição por cidade



4 DISCUSSÃO

Como foi apresentado nos resultados o percentual de pacientes com hemofilia A de forma leve foi de 14%, onde não houve achados desses pacientes com inibidor de fator VIII, por outro lado, a forma moderada da hemofilia A teve percentual de 44%, onde 20,45% dessa porcentagem desenvolveu inibidor de fator VIII, incluindo pacientes de alto título (acima de 5 UB); bem como pacientes acometidos pela forma grave da hemofilia A que tiveram percentual de 42%, onde 54,76% desses pacientes desenvolveram inibidor de fator VIII, incluindo pacientes de alto título, de modo que no Brasil, 38,34% dos diagnósticos de hemofilia A referem-se à forma grave, seguida de 24,97% relativos à forma leve e 23,71% relacionados à forma moderada, (BRASIL,2015b) o que não se distanciam dos resultados obtidos no presente estudo.

Dados moleculares sobre a hemofilia A demonstram uma grande heterogeneidade de mutações associadas a doença, entretanto uma mutação específica que é encontrada em cerca de 50% dos pacientes com hemofilia A grave, é a inversão do íntron 22 que leva a frequência do inibidor, entre 10%-30% de hemofílicos A com essa mutação, respectivamente desenvolvem inibidor (PIO, 2009).

Observa-se que a probabilidade de hemofílicos A grave é maior para desenvolver inibidor de fator VIII, por conta de seus frequentes episódios de hemorragia, decorrente da deficiência de fator VIII que também pode ser causado por essa inversão do íntron 22, precisando de uma atenção maior.

Sendo assim, o ideal seria que esses pacientes com diagnóstico de hemofilia A moderado, que foram avaliados no presente estudo através de análises de prontuários, cujo o fator residual deles foi entre 0.01 – 0.03 UI/ml, fossem submetidos a um teste mais específico como o teste cromogênico que é o mais recomendado para o diagnóstico de hemofilia A devido a sua maior sensibilidade e melhor reprodutibilidade quanto ao limite inferior da curva, não dependendo de substrato deficiente de fator, eliminado possíveis interferências de fator, e não sofrendo influência de reagentes específicos do método coagulométrico, tal como o TTPA (BRASIL, 2012), sendo dosados respeitando o tempo de 15 a 20 dias sem tomar fator, para assim obter resultados fidedignos

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desse estudo foi constatado que a presença do inibidor contra o fator VIII está associado a gravidade da doença, como foi visto no presente estudo, pacientes hemofílicos A grave, tem uma maior predisposição a desenvolver inibidor, já que mais de 50% dos pacientes que foram classificados como hemofilia A grave tiveram inibidor contra o fator VIII, e uma boa parte dessa porcentagem desenvolveu um alto título de inibidor, deste modo confirmando a gravidade da doença a presença do inibidor, sugere-se que a estes pacientes sejam dada uma atenção maior quanto ao seu tratamento de reposição e profilaxia. Este trabalho auxiliou para uma melhor caracterização da doença no estado de Pernambuco e com isso, um possível auxílio quanto ao tratamento.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de hemofilia** – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. **Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2014** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e plaquetopatias**. Brasília, DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumo Estratégicos – DGITS/SCTIE **Fator VIII de Origem Recombinante para Tratamento de Pacientes com Hemofilia A** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – Relatório nº 48, 2013.

CHAVES, D. G; RODRIGUES. C. **Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A**, dezembro, 2008.

DAVID, D, S MORAIS, C VENTURA, e M CAMPOS. **Female haemophilic homozygous for the factor VIII intron 22 inversion mutation, with transcriptional inactivation of one of the factor VIII alleles**, Outubro, 2002.

HILGARTNER, M. W.; MCMILLAN, C. W. **Distúrbios da coagulação**. In: MILLER, D. R. et al. **Hematologia pediátrica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p. 705-770.

JAYANDHARAN, G, R. V. SHAJI, S BAIDYA, S. C. NAIR, e M CHANDY. **Identification of factor VIII gene mutations in 101 patients with hemophilia A: mutation analysis by inversion screening and multiplex PCR and CSGE and molecular modelling of 10 novel missense substitutions**, Agosto, 2005.

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica**. 4º ed. Rio de Janeiro, 2006.

MANUCCI, P M **Treatment of hemophilia: recombinant factors only?** No Journal of Thrombosis and Haemostasis IRCCS Maggiore Hospital and University of Milan, Italy, 1: 216–217, 2003.

MANUCCI, PM. **Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: Plasma derived is better**. Blood transfus. 2010; 8 (4): 288-291.

OZELO, M. C, et al. **A cost evaluation of treatment alternatives for mild-to moderate bleeding episodes in patients with hemophilia and inhibitors in Brazil.** Janeiro, 2007.

PIO S. F.; OLIVEIRA G. C; REZENDE S. M. **AS BASES MOLECULARES DA HEMOFILIA A** Rev Assoc Med Bras 2009; 55(2): 213-9.

PIPE SW. Recombinant clotting factors. Thromb Haemost. 2008; 99 (5): 840-850.

SHETTY, S, K. GHOSH, A PATHARE, F JIJINA, e D MOHANTY. **Molecular characterization of hemophilia A & B in Indians,** Abril, 1998.

VILLAÇA, P. R.; CARNEIRO, J. D. A.; D'AMICO, E. A. Hemofilias. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PESQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática.** São Paulo: Atheneu, 2005. p. 803-818

WHITE, G. C., C. L. KEMPTON, A GRIMSLEY, B NIELSEN, e H. R. ROBERTS. **Cellular immune responses in hemophilia: why do inhibitors develop in some, but not all hemophiliacs?** Janeiro, 2005.

ZAGO, M. A, FALCÃO, R.P; PASQUINI, R. **Hematologia Fundamento e Prática.** São Paulo: Editora Atheneu, 2001.

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CURSO - TCC

Ao 12º dia do mês de dezembro de 2016, no auditório da Faculdade Integrada de Pernambuco - FACIPE, campus Saúde o aluno **MAYARA MARIA DE FATIMA BEZERRA**, defendeu, perante Banca Examinadora, o Trabalho de Curso intitulado **OCORRÊNCIA DE INIBIDORES DE FATOR VIII DA COAGULAÇÃO EM PACIENTES COM HEMOFILIA A ATENDIDOS NO HOSPITAL DE HEMATOLOGIA DA FUNDAÇÃO HEMOPE**, para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina. A avaliação pela Banca Examinadora, formada pelos Professores EMERSON AZEVEDO DE ARAUJO, MARIANA ARAGAO MATOS DONATO e ALICELY ARAUJO CORREIA para o aluno foi **9,0**, sendo assim, considerado o aluno APROVADO pela Banca Examinadora. A nota do aluno foi condicionada à entrega do trabalho, com as devidas alterações até a data de 13 de dezembro de 2016, até às 18 h.

Assinatura do (a) Professor (a) 1º Examinador (a) / Presidente:

Alicely Araújo Correia

Assinatura do (a) Professor (a) 2º Examinador (a):

[Assinatura]

Assinatura do (a) Professor (a) 3º Examinador (a):

Mariana A. M. Donato