

SANDRA DE SOUZA SCHILLER

**OCORRÊNCIA DE INIBIDORES DE FATOR DE COAGULAÇÃO  
EM PACIENTES HEMOFÍLICOS ATENDIDOS NO  
HEMOCENTRO REGIONAL DE MARINGÁ – PR**

Botucatu

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SANDRA DE SOUZA SCHILLER

**OCORRÊNCIA DE INIBIDORES DE FATOR DE COAGULAÇÃO  
EM PACIENTES HEMOFÍLICOS ATENDIDOS NO  
HEMOCENTRO REGIONAL DE MARINGÁ – PR**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento - Biotecnologia Médica.

Orientadora: Dra. Izolete Aparecida Thomazini Santos

Botucatu

2008

*Dedico este trabalho*

*Aos meus filhos, Mateus e Camila,*

*“você são um presente de Deus”.*

*A todos as pessoas que poderão ser  
beneficiadas através deste trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço acima de tudo a DEUS.

A Ele sejam dados sempre toda a honra, toda a glória e todo o louvor!

À minha mãe, I vanilde, exemplo de caráter, sempre presente, auxiliando em todos os momentos.

Ao meu pai, Pedro, "In memoriam", sempre orgulhoso de seus filhos, certamente o estaria também agora...

À minha orientadora, Dra. Izolete,

pela confiança e credibilidade em mim depositadas;

pelo respeito, ética e profissionalismo no seu tratamento;

pelos conhecimentos adquiridos.

À todos os servidores do Hemocentro Regional de Maringá, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

equipe de triagem e coleta, pela abordagem e coleta das amostras dos doadores;

equipe do Ambulatório, pela abordagem e coleta das amostras dos pacientes hemofílicos;

técnicos e auxiliares de laboratório, pelo auxílio na separação e acondicionamento das amostras, e organização do material;

aos colegas bioquímicos, pela "força" em todas as situações;

à diretoria e chefia técnica do Hemocentro Regional de Maringá, pelo apoio.

Aos meus irmãos em Cristo, que intercederam por mim a cada viagem e em todos os momentos de dificuldade,

em especial à Marta Machado, minha amiga e intercessora de todos os dias.

Ao Anderson, pelo cuidado com as "crianças" e ajuda em diversas situações.

À Daniele, que me abençoou abrindo as portas de sua casa,  
"você foi um anjo que Deus colocou em minha vida, somente Ele poderá recompensá-la."

À Maira, pelo carinho e amizade,  
e aos demais colegas da pós-graduação e funcionários do Hemocentro de Botucatu, pelo agradável convívio.

Aos técnicos do Laboratório de Hemostasia do Hemocentro de Botucatu, pela realização dos exames laboratoriais que fizeram parte deste trabalho.

À amiga Maria de Fátima, pela versão do resumo em inglês.

Ao Professor (e amigo) Eduardo, pela realização da análise estatística.

Às bibliotecárias da UNESP, Selma Maria, pela confecção da ficha catalográfica e Meire, pela assessoria com as normas de confecção do trabalho e referências bibliográficas.

Aos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Maringá, pelo consentimento na coleta de amostra para realização de parte deste trabalho.

*“ Tanto sei estar humilhado, como também ser honrado; de tudo e em todas as circunstâncias já tenho experiência, tanto de fartura, como de fome; assim de abundância, como de escassez; tudo posso naquele que me fortalece. “*

*Apóstolo Paulo*

*Carta aos Filipenses 4:12-13*

## RESUMO

A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária, relacionada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência de fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B). As hemofilias caracterizam-se clinicamente pelo aparecimento de sangramentos e manifestações hemorrágicas que acontecem sem associação com traumas evidentes. O acompanhamento de um paciente hemofílico implica uma série de providências, além da terapêutica de substituição feita com produtos derivados do sangue que contém o fator deficiente, VIII ou IX. Atualmente, a complicação mais temida secundária ao tratamento de reposição dos hemofílicos é o aparecimento de anticorpos neutralizantes que se ligam a epítomos do fator VIII responsáveis pela formação do complexo protrombinase, causando impacto tanto no sucesso quanto no custo do tratamento destes pacientes. Os riscos para o desenvolvimento desses anticorpos são multifatoriais e envolvem fatores genéticos e ambientais. Dentre eles, parecem estar implicados a mutação genética para o fator VIII, alelos do sistema HLA, genes reguladores da produção de citocinas, o tipo e severidade da hemofilia, etnia e história familiar de presença do inibidor, idade do primeiro tratamento, modo de administração do tratamento e o tipo de concentrado de fator utilizado. Em pacientes com inibidores neutralizantes, terapias alternativas são necessárias, como uso de concentrado de complexo protrombínico ativado ou fator VII recombinante ativado. A análise laboratorial é de vital importância para o diagnóstico das hemofilias e para a escolha correta do tratamento a ser utilizado. Deste modo, o objetivo deste trabalho foi disponibilizar no Hemocentro Regional de Maringá, exames de triagem e diagnóstico das hemofilias, bem como a pesquisa e dosagem de inibidores de fator VIII e IX. Para a padronização e validação das técnicas laboratoriais foram coletadas amostras de sangue de doadores do Hemocentro Regional de Maringá para a realização dos exames TTPA, TP e dosagem de fibrinogênio. As dosagens foram realizadas paralelamente no Hemocentro Regional de Maringá e Hemocentro de Botucatu. Os resultados foram comparados usando os testes estatísticos de Wilcoxon e Teste *t* para dados pareados. Foram coletadas amostras de pacientes hemofílicos cadastrados no Hemocentro Regional de Maringá para a realização das dosagens de fatores VIII e IX e pesquisa de inibidores. As técnicas foram executadas conforme descritas nos POP's. A comparação entre os resultados obtidos pelos dois serviços em relação aos valores de referência mostrou que a diferença entre os valores não mudou a interpretação dos resultados. A



análise estatística demonstrou que os valores de RNI são os mais adequados para comparar resultados de amostras idênticas em diferentes condições de trabalho. Nos pacientes cadastrados no Hemocentro Regional de Maringá foram detectados seis pacientes (35,3%) com hemofilia grave com inibidores de fator VIII. A implantação de exames laboratoriais para o estudo da hemostasia no Hemocentro Regional de Maringá contribuiu para a melhoria da qualidade do atendimento oferecido aos pacientes hemofílicos cadastrados neste serviço, proporcionando a escolha adequada do tratamento de reposição a ser utilizado.

**Palavras-chave:** Diagnóstico laboratorial; Fator IX; Fator VIII; Hemofilia; Inibidores; Tratamento de reposição.

## ABSTRACT

Haemophilia is an inherited hemorrhagic disorder, related to the X chromosome, characterized by the deficiency of factor VIII (haemophilia A) or factor IX (haemophilia B). The haemophilias are clinically characterized by bleeding and hemorrhagic manifestations appearance which happen without evident traumatism association. The attendance of a haemophilic patient involves a series of providences, besides the replacement therapy with blood derived products which contain the deficient factor, VIII or IX. At present, the most feared complication secondary to the haemophilic replacement treatment is the appearing of neutralizing antibodies that binds to factor VIII epitopes responsible for the prothrombinase formation, causing impact either in the success or in the cost of these patients treatment. The risks of development these antibodies are multifactorials involving genetic and environmental factors. Among them, it seems to be implicated factor VIII genetic mutation, HLA system alleles, cytokine production regulating genes, haemophilia's type and severity, ethnicity and family history of inhibitors presence, age of first treatment, mode of treatment administration and type of factor concentrate used. In patients with neutralizing inhibitors, alternative therapies are necessary such as the use of activated prothrombin complex concentrate or activated recombinant factor VII. The laboratory analysis is essential for the haemophilias diagnosis and for the correct choice of treatment to be used. This way, the purpose of this study was to provide to the Hemocentro Regional de Maringá, haemophilia's screening and diagnosis assays, as well as the screening and determination of factor VIII and IX inhibitors. For the standardization and validation of the laboratory technics donors blood samples from the Hemocentro Regional de Maringá were collected in order to perform the APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) test, PT (Prothrombin Time) test and fibrinogen determination. The assays were performed in parallel at the Hemocentro Regional de Maringá and Hemocentro de Botucatu. The results were compared using the Wilcoxon and *t* Test statistics tests for paired data. Samples of haemophilic patients registered at the Hemocentro Regional de Maringá were collected in order to perform the determination of factors VIII and IX and inhibitors screening. The technics were performed according to the Standard Operating Procedure. The comparison between obtained results by both services in relation to the reference range showed that the difference between the values did not

change the interpretation of the results. The statistical analysis showed that International Normalized Ratio values are the most suitable to compare the results of identical samples in different work conditions. Among the patients registered in the Hemocentro Regional de Maringá six patients (35,3%) with severe haemophilia were detected with factor VIII inhibitors. The implantation of laboratory assays to study haemostasis in the Hemocentro Regional de Maringá contributed to the improvement of the attendance quality offered to the haemophilic patients registered in this service, providing the suitable choice of the replacement therapy to be used.

**Keywords:** Laboratory diagnosis; Factor IX; Factor VIII; Haemophilia; Inhibitors; Replacement therapy.

## LISTA DE ABREVIATURAS

FVIII = fator VIII

FIX = fator IX

HIV = vírus da imunodeficiência humana

IgG = imunoglobulina G

IgE = imunoglobulina E

HLA = human leucocyte antigen

CCPA = concentrado de complexo protrombínico ativado

rFVIIa = concentrado de FVII recombinante ativado

CD = cluster differentiation

TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada

TP = tempo de protrombina

CaCl<sub>2</sub> = cloreto de cálcio

rpm = rotações por minuto

RNI = razão normatizada internacional

ISI = índice de sensibilidade internacional

mg/dl = miligramas por decilitro

UB/ml = unidades Bethesda por mililitro

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>MATERIAL E MÉTODO.....</b>  | <b>16</b> |
| <b>IMPLANTAÇÃO DO LABORATÓRIO DE HEMOSTASIA.....</b>                     | <b>16</b> |
| <b>ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL DOS PACIENTES</b>                         |           |
| <b>HEMOFÍLICOS.....</b>  | <b>18</b> |
| <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>                                       | <b>19</b> |
| <b>IMPLANTAÇÃO DO LABORATÓRIO DE HEMOSTASIA.....</b>                     | <b>19</b> |
| <b>ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL DOS PACIENTES</b>                         |           |
| <b>HEMOFÍLICOS.....</b>  | <b>27</b> |
| <b>CONCLUSÃO.....</b>  | <b>32</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                   | <b>33</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>         | <b>38</b> |
| <b>ANEXO B – POP Tempo de Protrombina (TP).....</b>                      | <b>41</b> |
| <b>ANEXO C – POP Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA).....</b> | <b>44</b> |
| <b>ANEXO D – POP Pesquisa de inibidor – teste de mistura.....</b>        | <b>47</b> |
| <b>ANEXO E – POP Dosagem de fator VIII e IX.....</b>                     | <b>50</b> |
| <b>ANEXO F – POP Dosagem de inibidor – método Bethesda.....</b>          | <b>53</b> |
| <b>ANEXO G – POP Dosagem de fibrinogênio.....</b>                        | <b>56</b> |
| <b>ANEXO H – POP Tempo de sangramento – método de Ivy.....</b>           | <b>59</b> |
| <b>ANEXO I – Parecer do Comitê de Ética.....</b>                         | <b>61</b> |

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)