

Impacto do desenvolvimento de inibidores no tratamento e qualidade de vida de pacientes com hemofilia: uma revisão de literatura

Impact of inhibitor development on treatment and quality of life of patients with hemophilia: a literature review

Impacto del desarrollo de inhibidores en el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes con hemofilia: una revisión de la literatura

Recebido: 21/09/2022 | Revisado: 29/09/2022 | Aceitado: 02/10/2022 | Publicado: 09/10/2022

Alessa Assis Guimarães Silvério

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0589-2656>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: lessaa.assis@gmail.com

Arthur Macedo Goulart Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7841-9774>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: arthm17@gmail.com

Leandro de Freitas Teles

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1902-3208>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: leofteles@yahoo.com.br

Larissa Caires Gonzaga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-4263>
Centro Universitário UNIFIPMOC, Brasil
E-mail: larissacgonzaga@gmail.com

Rosimere Afonso Mota

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3955-6036>
Fundação Hemominas, Brasil
E-mail: rosimere.afonso@gmail.com

Ronaldo Urias Mendonça Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-3369>
Centro Universitário UNIFIPMOC, Brasil
E-mail: ronaumj@hotmail.com

Anne Caroline Amaral Batista Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3164-1674>
Fundação Hemominas, Brasil
E-mail: annecarolineamaral@hotmail.com

Elaine Veloso Rocha Urias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4100-6105>
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil
E-mail: elainevru@gmail.com

Resumo

A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária e um dos principais desafios do seu tratamento é o desenvolvimento de inibidores. O objetivo desse trabalho foi discutir a literatura que trata da presença de inibidores face à abordagem diagnóstica, terapêutica e impacto na qualidade de vida. Trata-se de um estudo de revisão composto por 81 artigos, utilizaram-se os descritores "Hemofilia" e "Inibidores dos Fatores da Coagulação". Conclui-se que o desenvolvimento de inibidores reflete a interação entre vários fatores como mutação genética, resposta imune, moduladores, além de alterações adquiridas. Implica em importante desafio no cenário terapêutico e impacto na qualidade de vida dos pacientes hemofílicos.

Palavras-chave: Hemofilia; Terapêutica; Comorbidades; Inibidores.

Abstract

Hemophilia is an inherited bleeding disease and one of the main challenges of its treatment is the development of inhibitors. This work aimed to discuss the literature dealing with the presence of inhibitors given the diagnostic approach, therapy, and impact on quality of life. This is a review study consisting of 81 articles, the descriptors "Hemophilia" and "Coagulation Factor Inhibitors" were used. It is concluded that the development of inhibitors reflects the interaction between several factors such as genetic mutation, immune response, modulators, as well as

acquired alterations. It implies an important challenge in the therapeutic scenario and impacts the quality of life of hemophilia patients.

Keywords: Hemophilia; Therapy; Comorbidities; Inhibitors.

Resumen

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria y uno de los principales retos de su tratamiento es el desarrollo de inhibidores. El objetivo de este trabajo fue discutir la literatura que trata de la presencia de inhibidores frente al enfoque diagnóstico, la terapia y el impacto en la calidad de vida. Se trata de un estudio de revisión compuesto por 81 artículos, en el que se utilizaron los términos "Hemofilia" e "Inhibidores del factor de coagulación". Se concluye que el desarrollo de inhibidores refleja la interacción entre varios factores como la mutación genética, la respuesta inmune, los moduladores, además de las alteraciones adquiridas. Implicado en un reto importante en el ámbito terapéutico e impacto en la calidad de vida de los pacientes hemofílicos.

Palabras clave: Hemofilia; Terapia; Comorbilidades; Inhibidores.

1. Introdução

A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária, autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência de fator VIII (hemofilia A) e fator IX (hemofilia B). Pode se manifestar de forma leve, moderada a grave e a manifestação geralmente é proporcional à intensidade da deficiência do fator (Miller et al., 2015; De oliveira et al., 2022). O tratamento desses pacientes é feito através da infusão do fator deficiente e o uso profilático de fator tem sido decisivo para melhor qualidade de vida. Contudo, o desenvolvimento de inibidores, mais frequentes na hemofilia A e em pacientes com forma grave, são motivos de grande preocupação (Batorova et al., 2016; Gorski et al., 2016; Ljung, 2018).

Suspeita-se da presença do inibidor mediante episódios hemorrágicos de difícil controle e aumento do consumo do concentrado de fator. Os inibidores são anticorpos IgG policlonais dirigidos contra os fatores VIII ou IX infundidos (BRASIL, 2008). Esse artigo aborda aspectos relacionados ao desenvolvimento de inibidores e seu impacto no tratamento e qualidade de vida dos pacientes com hemofilia.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura, nos padrões da revisão integrativa (Sousa, 2010). Este trabalho verificou artigos sobre o assunto na base de dados BVS e PubMed do período de 2014 a 2020. Utilizaram-se os descritores "Hemofilia" e "Inibidores dos Fatores da Coagulação", idiomas "Português e Inglês". Foram identificados 109 artigos. Considerou-se os estudos relacionados à prevalência, fatores de risco, abordagem diagnóstica, resposta terapêutica, comorbidades, qualidade de vida e mecanismo relacionado ao desenvolvimento de inibidores. Após a leitura dos resumos, foram excluídos 40 artigos, por não tratarem de hemofilia com inibidores e 14 por não apresentarem texto claramente compreensível.

3. Resultados e Discussão

Prevalência e fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores

A prevalência de inibidores corresponde a cerca de 10 a 20% na hemofilia A e 1 a 5% na hemofilia B. A confirmação é feita através de testes laboratoriais, sendo o método de Bethesda o mais utilizado e recomendado pela Federação Mundial de Hemofilia. Uma Unidade Bethesda (UB), corresponde à quantidade de anticorpos capaz de neutralizar 50% da atividade de FVIII plasmático. Assim, quanto maior o número de UB, maior a quantidade de inibidores presentes no plasma do paciente. Indivíduos com mais de 5 UB são considerados portadores de alto título de inibidores (Batorova et al., 2016; Lai et al., 2016; Ljung et al., 2019).

O desenvolvimento de inibidor representa uma interação entre diversos fatores, incluindo mutação genética, resposta imune individual, moduladores e contribuições adquiridas. Na hemofilia B, grandes deleções do gene do fator IX são as

mutações relacionadas. Estas deleções estão associadas à ocorrência de reações anafiláticas após a infusão de produtos contendo este fator. Na hemofilia A, o risco é maior no caso das inversões, mutações sem sentido e grandes defeitos moleculares no gene do fator VIII (Nakar et al., 2015). Gravidade da doença, idade, tratamento, intensidade, dias de exposição, cirurgia, etnia, história familiar de inibidores, mutações relacionadas ao FVIII, complexo principal de histocompatibilidade (MHC), genótipo e polimorfismos dos genes de resposta imune também são citados como prováveis causas da expressão do inibidor (Nakar et al., 2015).

Do ponto de vista genético, os resultados até o momento mostram que existem variantes raras e prejudiciais presentes em genes imunorregulatórios, além de variantes nos genes HLA classe II, HLA DRB1 e HLA DRB5. Todos eles relacionados à apresentação de peptídeos de FVIII às células CD41 T-helper. Alguns polimorfismos genéticos, como os do TGF- β , da IL-2 e IL10, em CD44, receptor de fator 1 estimulante de colônias (CSF1R), DOCK2, proteína MAPK9 e IQGAP2 os genes TNFalfa e CTLA4 foram sugeridos em alguns estudos como contribuintes ao risco de inibidor na hemofilia A, contudo o estudo que evidenciou essas relações envolveu poucos indivíduos (Astermark, 2015; Gorski et al., 2016; Lai et al., 2016; Naderi et al., 2018; Zhao et al., 2019).

Pacientes que iniciaram a reposição fatorial mais cedo na vida são mais propensos a desenvolver inibidor. O recebimento da reposição do fator VIII como profilaxia foi associada a um risco menor de desenvolvimento de inibidores quando comparado ao tratamento sob demanda, embora não tenha ficado claro se esse relacionamento é causal em estudos retrospectivos (Wyatt et al., 2019). Ainda que a alternância entre os tipos de FVIII (pdFVIII, rFVIII e outros produtos) seja citada como uma possível causa do desenvolvimento de inibidores resultados de pesquisas aponta que o número de diferentes tipos de fator VIII administrados e a troca de produtos não influenciam a incidência de inibidor (Aznar et al., 2014).

Estudo clínico demonstra que concentrados de FVIII (pdFVIII / VWF) contendo VWF resultam em menor imunogenicidade (formação de inibidores) do que produtos isolados de FVIII em pacientes com hemofilia A (Bravo et al., 2014). O risco para um indivíduo desenvolver inibidores é três vezes maior em famílias com histórico de inibidores, havendo uma concordância de cerca de 68% entre gêmeos. Em relação à raça, estudos revelam que pacientes afrodescendentes possuem maior prevalência de desenvolvimento de inibidores (Lochan et al., 2014).

Mecanismo de desenvolvimento de inibidor contra FVIII

Acredita-se que a resposta imune clássica a um antígeno externo seja o mecanismo do desenvolvimento de inibidores de FVIII. A resposta imune é iniciada com a internalização de FVIII substituído por células apresentadoras de antígeno e células T CD4-positivas. As células T CD4 positivas ativadas ativam células B específicas para FVIII, e elas proliferam e se diferenciam em plasmócitos ou células B de memória específicas para FVIII (KIM et al., 2018) (Kim et al., 2018). Durante esse processo, as moléculas de HLA classe II desempenham um papel importante na apresentação de peptídeos FVIII para a célula T CD4 positiva. Portanto, pacientes com diferentes mutações ou polimorfismos F8 podem ter diferentes riscos de desenvolver inibidores (Kempton & Payne, 2018; Kim et al., 2018).

O mecanismo inflamatório tem sido estudado e sugere que um ambiente pró-inflamatório (como PAMPs e DAMPs) funciona maturando células apresentadoras de antígenos (APCs), eles são responsáveis pela apresentação subsequente de peptídeos FVIII em moléculas de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Os APCs maduros permitem a iniciação de células CD4 efectoras específicas de FVIII e desencadeiam uma cascata de eventos que conduzem finalmente à diferenciação de células B específicas de FVIII em células plasmáticas produtoras de anticorpos. Além disso, estudos genéticos identificaram polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em regiões genômicas associadas a genes imunorregulatórios, incluindo moléculas HLA de classe II, ligadas à apresentação de peptídeos FVIII a células T auxiliares

CD4 e citocinas pró e anti-inflamatórias. O mecanismo de neutralizar FVIII parece ocorrer devido à formação de complexos imunes e subsequente catabolismo aumentado assim como hidrólise (Astermark, 2015; Gorski et al., 2016; Lai et al., 2016).

A proteína FVIII consiste em 6 domínios, pessoas com hemofilia A fazem uma resposta policlonal ao FVIII e o desenvolvimento de inibidor é mais provável contra os domínios A2 e C2. No entanto, o C1 tem demonstrado contribuir nesta imunogenicidade, que foi anteriormente subestimada. Em um estudo, os mAbs anti-C1 para ligação ao FVIII foi o inibidor plasmático mais testado. A função dos anticorpos anti-C1 seria mediar à captação de FVIII pelas APCs através do reconhecimento de epítomos de células B (Batsuli et al., 2016).

Estratégias de redução da incidência e de erradicação de inibidores

Uma das terapêuticas mais aceitas para pacientes com hemofilia A com desenvolvimento de inibidor é a indução de tolerância imunológica (ITI), que tem como objetivo a erradicação dos inibidores para melhor controle dos sintomas. Até o momento, o principal método de erradicação de inibidores tem sido a administração regular de FVIII. Para pacientes em ITI que não obtêm sucesso com terapia de primeira linha, as recomendações são maximizar a dose, alterar para concentrado de FVIII associado a Fator de Von Willebrand, no caso de a ITI ter sido iniciada com um produto monoclonal ou recombinante; ou considerar adicionar rituximabe ou outro medicamento ao regime. Recomenda-se que a terapia com ITI seja interrompida quando não há redução significativa no título de inibidor por mais de seis meses (Naderi et al., 2019; Oldenburg et al., 2018). A literatura traz estudos que evidenciam benefícios com o uso de prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e rituximabe na ITI. Esteroides usados em monoterapia ou associados com ciclofosfamida têm sido bem sucedidos (Batorova et al., 2016; Brackmann et al., 2018; Franchini et al., 2019). É importante o acompanhamento de alguns efeitos dessas drogas, como infecções, neutropenia, diabetes mellitus, hipertensão, osteoporose, catarata, devendo ser monitorados durante o tratamento imunossupressor. O risco de tromboembolismo pode aumentar durante a erradicação de inibidor, exigindo monitorar os níveis de FVIII e cuidados adicionais são necessários se os níveis estiverem altos (Franchini et al., 2019).

Os melhores candidatos para terapia ITI são crianças com inibidores recentemente diagnosticados. As taxas de sucesso chegam a 100% para inibidores de baixa resposta e variam entre 60% e 90% para inibidores de alta resposta (título do inibidor > 5 BU / mL). Em geral, pacientes com prognóstico ruim para o sucesso da ITI devem receber regimes mais intensivos, enquanto pacientes com bom prognóstico, regimes menos intensivos. Um rápido declínio no título de inibidor na ITI é preditivo do sucesso da tolerância imunológica. Em contrapartida, a redução lenta ou ausente do título de inibidor é indicativa de maior probabilidade de falha no tratamento. (Brackmann et al., 2018; Oldenburg et al., 2018). Em relação à hemofilia B, a indução de tolerância imunológica é ainda mais desafiadora. O conhecimento da técnica para a Hemofilia A não pode ser transferido diretamente para o tipo B. No entanto, doses diárias de 50 a 100 U / kg de FIX, dependendo do título do inibidor, podem ser tentadas (Ljung, 2018).

Apesar dos avanços, é presumível que a ITI continuará sendo importante no manejo dos portadores de inibidores, ainda que ocorram alterações nos esquemas como: alteração do momento de iniciar, dose, avaliação do risco trombótico. A análise dos resultados e terapia de manutenção após a conclusão da ITI são controles necessários (Naderi et al., 2019; Oldenburg et al., 2018). O anticorpo monoclonal Emicizumab, nova proposta terapêutica para pacientes com hemofilia, demonstrou reduções significativas no sangramento em pacientes com inibidores. No entanto, a experiência clínica do seu uso precisa ser ampliada (Franchini et al., 2019).

Outras opções para tratamento estão sendo estudadas para pacientes com hemofilia A ou B. O Concizumab, um anticorpo monoclonal dirigido ao inibidor da via do fator anti-tecido (TFPI) obteve desfecho favorável, assim como o Fitusiran (ALN-AT3), terapia que envolve a interferência do ácido ribonucleico, suprimindo a antitrombina e reconstituindo o equilíbrio da hemostasia (Ljung, 2018). Porém estudos adicionais são necessários. A utilização associada de pdFVIII / VWF tem

demonstrado bons resultados. O fator de Von Willebrand impede que os inibidores se liguem ao FVIII, pode apresentar efeito imunológico direto e ainda evita a internalização do FVIII por células dendríticas da medula óssea, o que dificulta o reconhecimento antigênico do FVIII (Brackmann et al., 2018).

A estratégia de remover o inibidor por imunoadsorção e administrar altas doses de FVIII também tem sido citada, particularmente em cirurgias eletivas e em pacientes que não respondem aos agentes de desvio, como o fator VII ativado recombinante (FVIIa-r) e concentrado de complexo protrombínico ativado. Esse procedimento exige alta tecnologia e está disponível em poucos centros (Franchini et al., 2015). No Brasil, a estratégia preconizada pelo Ministério da Saúde para tratamento das hemorragias em pacientes com inibidor baseia-se na gravidade do sangramento, título de inibidor recente, presença de resposta anamnésica e resposta clínica do paciente aos diversos tipos de produtos. Considerando pacientes com episódios hemorrágicos de leve a moderada intensidade e com inibidores de baixa resposta (títulos entre 0,6 – 2UB/ml), a desmopressina e doses dobradas do fator VIII são citadas como possíveis estratégias de tratamento. No caso de inibidores de alta resposta, indica-se o tratamento com concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPA) ou fator VII ativado recombinante (FVIIa-r). Tratando-se de hemorragias de grave intensidade preconiza-se o uso de altas doses de concentrado de fator VIII se inibidores de baixa resposta e CCPA ou FVIIa-r para inibidores de alta resposta (BRASIL, 2008).

Em 2021 foi publicada no Brasil a recomendação do Protocolo de uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores de fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância (BRASIL, 2021). Até o momento, o principal método de erradicação de inibidores tem sido a administração regular de FVIII e FIX, podendo dessensibilizar o sistema imune. O uso de ITI continua sendo um desafio e regimes de tratamento individualizados são necessários (Ljung, 2018).

Qualidade de vida de pacientes que apresentam inibidor e de seus cuidadores

Pacientes com inibidores apresentam maior sofrimento determinado pela dor, sangramentos recorrentes, refratariedade ao tratamento, maior morbidade comparado aos que não desenvolvem inibidores. Este quadro contribui para maior taxa de absenteísmo escolar, laboral, hospitalizações mais frequentes o que determina prejuízo à qualidade de vida (QV) destes pacientes (Ewing et al., 2015). As repercussões da presença de inibidores em pacientes hemofílicos também afeta a qualidade de vida de seus cuidadores. Particularmente nos casos de crianças com inibidores, o cuidado exige sacrifícios pessoais, interfere na rotina da família. É grande a sobrecarga física, psicológica e muitas vezes necessário afastamento de suas atividades resultando em prejuízo socioeconômico e estresse ainda maior. Um estudo cita programa de aconselhamento em grupo, liderado por psicólogo, onde cuidadores compartilham suas preocupações e experiências, aumentando sua própria capacidade de resolução de problemas e favorecendo o cuidado de pacientes com hemofilia (DeKoven et al., 2014).

4. Conclusão

Estão descritos na literatura mecanismos complexos de desenvolvimento de inibidores e possibilidades de manejo clínico desses pacientes. São citadas interações entre vários fatores, incluindo mutação genética, resposta imune individual, moduladores e contribuições adquiridas, principalmente inflamação concomitante à infusão do fator VIII. As informações sobre fatores relacionados à hemofilia B são mais escassas que na hemofilia A. A imunotolerância tem sido a principal estratégia utilizada para erradicação de inibidores, mas ainda é um grande desafio a necessidade de tratamento individualizado. A qualidade de vida de pacientes com hemofilia e inibidores é claramente afetada, são descritos absenteísmo escolar e laboral frequentes, interferência na condição socioeconômica, maior frequência de dor e hospitalização, o que causa sofrimento a esses pacientes e seus cuidadores. Novas opções terapêuticas têm sido testadas, com resultados promissores, porém são necessárias mais pesquisas e experiência clínica para melhor segurança em relação aos benefícios e riscos.

Referências

- Astermark, J. (2015). FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(13), 2045-2051.
- Aznar, J., Moret, A., Ibanez, F., Vila, C., Cabrera, N., Mesa, E., et al. (2014). Inhibitor development after switching of FVIII concentrate in multitransfused patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 20(5), 624-629.
- Batorova, A., Jankovicova, D., Morongova, A., Bubanska, E., Prigancova, T., Horakova, J., et al. (2016). Inhibitors in severe hemophilia A: 25-year experience in Slovakia. Paper presented at the Seminars in Thrombosis and Hemostasis.
- Batsuli, G., Deng, W., Healey, J. F., Parker, E. T., Baldwin, W. H., Cox, C., et al. (2016). High-affinity, noninhibitory pathogenic C1 domain antibodies are present in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 128(16), 2055-2067.
- Brackmann, H., White 2nd, G., Berntorp, E., Andersen, T., & Escuriola-Ettingshausen, C. (2018). Immune tolerance induction: what have we learned over time? *Haemophilia: the Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 24, 3-14.
- Brasil. (2008). Manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. Hemofilia congênita e inibidor. Brasília. Ministério da Saúde. 2008. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hemofilia_congenita_inibidor_diagnostico_tratamento.pdf.
- Brasil. (2021). Protocolo de uso de Emicizumabe por pacientes com Hemofilia A e Inibidores do Fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância. Brasília: Ministério da saúde, 2021. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjuntano-15-pu-emicizumabe_hemofilia.pdf.
- Bravo, M., Da Rocha-Souto, B., Grancha, S., & Jorquera, J. (2014). Native plasma-derived FVIII/VWF complex has lower sensitivity to FVIII inhibitors than the combination of isolated FVIII and VWF proteins. Impact on Bethesda assay titration of FVIII inhibitors. *Haemophilia*, 20(6), 905-911.
- de Oliveira, A. B. T., de Magalhães, E. Q., da Silva, E. C., da Silva, G. L., Ladislau, R. S., da Silva, F. G. C., & Júnior, O. M. R. (2022). Hemofilia: Fisiopatologia e Diagnóstico. *Research, Society and Development*, 11(12), e564111234935-e564111234935.
- DeKoven, M., Karkare, S., Lee, W., Kelley, L., Cooper, D., Pham, H., et al. (2014). Impact of haemophilia with inhibitors on caregiver burden in the United States. *Haemophilia*, 20(6), 822-830.
- Ewing, N., Escuriola-Ettingshausen, C., & Kreuz, W. (2015). Prophylaxis with FEIBA in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*, 21(3), 358-364.
- Franchini, M., Castaman, G., Coppola, A., Santoro, C., Zanon, E., Di Minno, G., et al. (2015). Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfusion*, 13(3), 498.
- Franchini, M., Marano, G., Pati, I., Candura, F., Profili, S., Veropalumbo, E., et al. (2019). Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfusion*, 17(3), 223.
- Gorski, M. M., Blighe, K., Lotta, L. A., Pappalardo, E., Garagiola, I., Mancini, I., et al. (2016). Whole-exome sequencing to identify genetic risk variants underlying inhibitor development in severe hemophilia A patients. *Blood*, 127(23), 2924-2933.
- Gorski, M. M., Blighe, K., Lotta, L. A., Pappalardo, E., Garagiola, I., Mancini, I., et al. (2016). Whole-exome sequencing to identify genetic risk variants underlying inhibitor development in severe hemophilia A patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(23), 2924-2933.
- Kempton, C. L., & Payne, A. B. (2018). HLA-DRB1-factor VIII binding is a risk factor for inhibitor development in nonsevere hemophilia: a case-control study. *Blood Advances*, 2(14), 1750-1755.
- Kim, H.-Y., Cho, J.-H., Kim, H.-J., Chung, H.-S., Kim, S.-H., Lee, K.-O., et al. (2018). Ethnicity-specific impact of HLA I/II genotypes on the risk of inhibitor development: data from Korean patients with severe hemophilia A. *Annals of Hematology*, 97(9), 1695-1700.
- Lai, J. D., Moorehead, P. C., Sponagle, K., Steinitz, K. N., Reipert, B. M., Hough, C., et al. (2016). Concurrent influenza vaccination reduces anti-FVIII antibody responses in murine hemophilia A. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(26), 3439-3449.
- Ljung, R., Auerswald, G., Benson, G., Dolan, G., Duffy, A., Hermans, C., et al. (2019). Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *European journal of haematology*, 102(2), 111-122.
- Ljung, R. C. (2018). How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *British Journal of Haematology*, 180(4), 501-510.
- Ljung, R. C. R. (2018). How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*, 180(4), 501-510.
- Lochan, A., Macaulay, S., Chen, W., Mahlangu, J., & Krause, A. (2014). Genetic factors influencing inhibitor development in a cohort of South African haemophilia A patients. *Haemophilia*, 20(5), 687-692.
- Miller, C. H., Rice, A. S., Boylan, B., Payne, A. B., Kelly, F. M., Escobar, M. A., et al. (2015). Characteristics of hemophilia patients with factor VIII inhibitors detected by prospective screening. *American journal of hematology*, 90(10), 871-876.
- Naderi, N., Ebrahimzadeh, F., Jazebi, M., Namvar, A., Hashemi, M., & Bolhassani, A. (2018). Polymorphisms in the TGF- β 1 (rs1982037) and IL-2 (rs2069762, rs4833248) genes are not associated with inhibitor development in Iranian patients with hemophilia A. *Hematology*, 23(10), 839-843.
- Naderi, N., Yousefi, H., Mollazadeh, S., Seyed Mikaeili, A., Keshavarz Norouzpour, M., Jazebi, M., et al. (2019). Inflammatory and immune response genes: a genetic analysis of inhibitor development in Iranian hemophilia A patients. *Pediatric Hematology and Oncology*, 36(1), 28-39.

Nakar, C., Manco-Johnson, M. J., Lail, A., Donfield, S., Maahs, J., Chong, Y., et al. (2015). Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*, 21(3), 365-373.

Oldenburg, J., Young, G., Santagostino, E., & Escuriola Ettingshausen, C. (2018). The importance of inhibitor eradication in clinically complicated hemophilia A patients. *Expert Review of Hematology*, 11(11), 857-862.

Sousa, C. I. F. de. (2010). Tratamento e profilaxia da Hemofilia na criança.29.

Wyatt, K. D., Coon, L. M., Rusk, D. N., Rodriguez, V., & Warad, D. M. (2019). Case Report: Development of Factor VIII Inhibitor in a Patient with an Uncommon de novo Mutation in the Factor VIII Gene. *Acta Haematologica*, 141(3), 129-134.

Zhao, M., Zhang, Y., Liu, Y., Sun, G., Tian, H., & Hong, L. (2019). Polymorphisms in MAPK9 (rs4147385) and CSF1R (rs17725712) are associated with the development of inhibitors in patients with haemophilia A in North China. *International journal of laboratory hematology*, 41(4), 572-577.