ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

MATEUS CARDOSO VIEIRA

INIBIDORES DE FATOR VIII EM PACIENTES PORTADORES DE HEMOFILIA A

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SÃO PAULO
ABRIL DE 2012

RESUMO

A hemofilia A é uma doença hereditária causada pela deficiência do fator VIII resultante de herança genética recessiva ligada ao cromossomo X. É transmitida quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mãe portadora aparentemente normal. Esses pacientes portadores de hemofilia A são tratados com o fator VIII que se encontra deficiente. A infusão do fator VIII em caso de hemofilia A é eficaz contra o sangramento, porém em algumas situações esse sangramento não cessa, suspeitando-se de ocorrência de inibidor contra o fator VIII exógeno. Os inibidores de fator VIII em pacientes portadores de hemofilia A, são aloanticorpos principalmente da classe IgG, subclasse IgG_4, específicos para a molécula do fator VIII da coagulação sanguínea. A freqüência do desenvolvimento de anticorpos em pessoas com hemofilia A grave ou moderadamente grave se encontra entre 20 e 30%. A dosagem do inibidor é realizada por diversos métodos, sendo que o mais largamente utilizado é o método Bethesda. Ao se detectar o inibidor, normalmente se classifica em alta ou baixa resposta, dependendo da forma como estimule o sistema imunológico de uma pessoa após repetidas exposições ao fator VIII. O tratamento das hemorragias em hemofílicos que desenvolveram inibidor é um verdadeiro desafio para esses pacientes, pois cada um reage diferentemente aos tratamentos e produtos disponíveis.

Palavras-chave: Hemofilia A. Fator VIII. Inibidor.

INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença congênita hemorrágica, que resulta numa deficiência no processo de coagulação do sangue. Caracteriza-se pela ausência ou acentuada carência de um dos 12 fatores de coagulação do sangue: como o fator VIII que designa a hemofilia A ou clássica e hemofilia B ou doença de Christmas, correspondente à deficiência do fator IX.

As doenças hemorrágicas relacionadas com a deficiência dos fatores de coagulação são chamadas de coagulopatias e caracterizam-se por história familiar positiva, sangramentos do tipo hematoma e hemartrose (extravasamento sanguíneo nas articulações) e também podem estar relacionadas ao sexo.

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais das proteínas plasmáticas (fatores) da coagulação. Pacientes acometidos por essas coagulopatias podem apresentar sangramentos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos, presentes ao nascimento ou diagnosticados ocasionalmente. No entanto, as coagulopatias hereditárias apresentam herança genética, quadro clínico e laboratorial distintos entre si.

O diagnóstico exato é importante e essencial para o manejo eficaz da doença. A hemofilia deve ser suspeitada nos pacientes que apresentam história de equimose na infância, sangramentos espontâneos (principalmente em articulações e tecido mole) e sangramento excessivo depois de trauma ou cirurgia.

Ao longo da vida, as pessoas com hemofilia lutam contra as complicações de sua doença como de seu tratamento. Um dos problemas mais sérios é o desenvolvimento de um inibidor. O inibidor é um tipo de anticorpo. A função dos anticorpos no organismo é destruir substâncias estranhas. O organismo de uma pessoa com hemofilia A pode criar inibidores dirigidos contra o fator VIII depois da administração do tratamento para reposição do fator deficiente. Cerca de 5 a 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem inibidores, isto é, anticorpos da classe IgG contra o fator VIII. Geralmente os pacientes mais afetados pelos inibidores são aqueles acometidos por hemofilia grave. A presença de inibidores manifesta-se pela má resposta ao tratamento habitual ou pelo aumento da freqüência e/ou gravidade dos episódios hemorrágicos.

A presença do inibidor é titulada através do método Bethesda e, por definição, uma unidade Bethesda (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do fator VIII ou IX existente em 01 mL de plasma normal.

OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica a cerca dos inibidores de fator VIII em pacientes portadores de hemofilia A, bem como a terapêutica utilizada nesses pacientes. A metodologia se baseou em um levantamento bibliográfico acerca do tema proposto, onde foram feitas pesquisas em artigos publicados em revistas científicas indexadas, livros de hematologia e coagulação, manuais de coagulopatias hereditárias e hemóstase, sites relacionados ao tema, visitas a Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (Hemoba) e entrevistas com especialistas em coagulação.

DESENVOLVIMENTO

O fator VIII é uma glicoproteína de 320 kilodaltons (KDa) sintetizada principalmente no endotélio vascular e quando ativada tem ação pro coagulante. O gene do fator VIII está localizado no topo do braço longo do cromossomo X (Xq28) e parece sofrer mutações freqüentes, provavelmente em função do seu tamanho. O fator VIII circula ligado ao fator de Von Willebrand, que age como carreador do fator VIII na circulação.

Os inibidores são anticorpos que neutralizam a atividade de um fator da coagulação. Os inibidores de fator VIII em pacientes portadores de hemofilia A, são aloanticorpos, principalmente da classe IgG, subclasse IgG_4, específicos para a molécula do fator VIII da coagulação sanguínea. Com base em vários estudos internacionais, estima-se que a freqüência do desenvolvimento de anticorpos em pessoas com hemofilia A grave (menos de 1% de fator) ou moderadamente grave (entre 1 e 5% do fator) se encontre entre 20 e 33%.

Estes anticorpos podem aparecer em até 33% dos indivíduos portadores de hemofilia A grave que fazem uso terapêutico de preparações comerciais de concentrados de FVIII. Tipicamente, estes inibidores são capazes de neutralizar in vivo e in vitro a atividade hemostática destes concentrados de fator. O seu efeito inibidor está relacionado com os níveis de atividade em unidades Bethesda por mL de plasma. (UB/mL - quantificação funcional determinada por método coagulométrico).

Quando se detecta um anticorpo, normalmente se classifica em alta ou baixa resposta, dependendo da forma como estimule o sistema imune de uma pessoa depois de repetidas exposições ao fator VIII. Se o sistema imunológico apresenta uma reação rápida e forte, a quantidade de inibidores dirigida contra o fator VIII podem se elevar rapidamente a níveis muito altos, ou seja, refletindo em um título de pelo menos 5 UB. Se não houver exposição adicional ao fator, o título Bethesda pode cair para um nível baixo, mas para esse processo ocorrer pode demorar meses ou anos. Quando apresenta estas características, o inibidor

geralmente é denominado de alta resposta. Por outro lado, o sistema imunológico pode ser estimulado de maneira diferente de modo que sua resposta à exposição ao fator seja mais lenta e o título Bethesda permaneça baixo, geralmente inferior a 5 UB. Em geral este tipo de inibidor é conhecido como de baixa resposta. Vale salientar que as características de um inibidor podem variar com o tempo e algumas ocasiões têm demonstrado ser transitórias, ou seja, desaparecem espontaneamente dentro de algumas semanas ou meses, sem um tratamento aparente.

O risco de desenvolver um inibidor não permanece igual ao longo da vida de uma pessoa com hemofilia. Historicamente, há informação que a maioria dos inibidores se desenvolve durante a infância, com uma média de idade de 12 anos. Estudos realizados em pessoas com hemofilia A que somente receberam fator VIII recombinante de primeira geração, o desenvolvimento de inibidores ocorreu a uma idade média entre 1 e 2 anos, depois de aproximadamente 10 tratamentos. O risco de desenvolver um inibidor é maior durante as 50 primeiras exposições ao fator VIII recombinante. Embora o risco diminua consideravelmente depois de 200 dias de tratamento, foi documentada uma baixa taxa de desenvolvimento de novos inibidores durante a sexta década de vida. Com o uso de produtos derivados de plasma humano, cerca de 80% dos inibidores eram do tipo alta resposta e muito poucos desapareciam por si mesmo. Porém, com a utilização exclusiva do fator VIII recombinante, menos da metade dos inibidores desenvolvidos foram de alta resposta e um terço tem sido transitórios.

Pacientes que apresentam alterações no teste de triagem laboratorial que sugiram comprometimento da via intrínseca da coagulação (TTPA prolongado com TP normal) devem ser investigados para deficiência dos fatores da via intrínseca da coagulação (fatores XII, XI, IX e VIII) ou para o desenvolvimento de anticorpos inibidores capazes de interferir no TTPA. Estes anticorpos são classificados como inibidores inespecíficos (anticorpo Lúpico) ou específicos (inibidores de fator VIII). Anticorpos inespecíficos são investigados em pacientes que, embora apresentem alteração do TTPA, não manifestam episódios clínicos de sangramento. Os anticorpos específicos de fatores da via intrínseca estão relacionados com manifestações de sangramento e devem ser diferenciados das deficiências genéticas de fatores. Paciente que apresente manifestação clínica de sangramento com TTPA alargado e que se corrige no teste de TTPA da mistura utilizando pool de plasma normal deve ser direcionado para investigação de defeitos de fator específico através das dosagens dos fatores XII, XI, IX e VIII. Paciente com manifestação de sangramento que não se corrige no teste de TTPA da mistura deve ser direcionado para a investigação de inibidores. O TTPA da mistura consiste da determinação do TTPA após 2 horas de incubação a 37ºC da mistura do plasma do

paciente com um pool de plasma normal na proporção de 1:1. É um teste complementar para a avaliação de pacientes que apresentam TTPA prolongado. O TTPA da mistura (TTPA mix) tem um valor normal ou corrigido nos pacientes com deficiência de fatores da via intrínseca da coagulação (fatores XII, XI, IX e/ou VIII). O TTPA mix se mantém prolongado (relação > 1,25) em presença de inibidores de fatores da via intrínseca da coagulação.

A dosagem do inibidor pode ser realizada através de diversos métodos, sendo que o mais largamente utilizado é o método Bethesda. A dosagem do inibidor pelo método Bethesda, ou Bethesda modificado segundo Nijmegen, fornece não só a confirmação da presença da atividade de anticorpos inibidores, mas também permite quantificá-lo. Nela um pool de plasma normal é incubado em proporções iguais com o plasma do paciente e paralelamente em um outro tubo de ensaio, o pool é incubado em proporções iguais com solução tamponada com imidazol a 0,1 M e pH 7,4. A seguir é medida a atividade do FVIII:C nas duas misturas do pool (com o plasma do paciente e com o tampão imidazol). A diferença de atividade do FVIII:C entre as duas misturas é chamada de atividade residual do FVIII:C e corresponde à perda de atividade do fator VIII devido a incubação por 2 horas a 37ºC. O nível de inibidor será referenciado pela utilização de uma tabela padrão de inibidor definida pelo método de Bethesda em função do nível de FVIII:C residual obtido no teste.

Tabela – Unidades Bethesda

Fator VIII Residual	Unidades Bethesda	Fator VIII Residual	Unidades Bethesda	Fator VIII Residual	Unidades Bethesda
97%	0,05	61%	0,70	40%	1,35
93%	0,10	59%	0,75	38%	1,40
90%	0,15	57%	0,80	37%	1,45
87%	0,20	55%	0,85	35%	1,50
84%	0,25	53%	0,90	34%	1,55
81%	0,30	51%	0,95	33%	1,60
78%	0,35	50%	1,00	32%	1,65
75%	0,40	48%	1,05	30%	1,70
73%	0,45	46%	1,10	29%	1,75
70%	0,50	45%	1,15	28%	1,80
68%	0,55	43%	1,20	27%	1,85
66%	0,60	42%	1,25	26%	1,90
64%	0,65	41%	1,30	25%	2,00

Fonte: Hemoba

Uma unidade Bethesda (UB) é definida como a quantidade de inibidor que inativa 50% de fator VIII presente no pool de plasma normal de referência. Diluições seriadas do plasma do

paciente deverão ser efetuadas a fim de quantificar títulos superiores a 2,0 UB/mL. O teste é considerado positivo para presença de inibidores, para valores superiores a 0,5 UB/mL.

Em pacientes hemofílicos, é recomendado que a dosagem de inibidores seja realizada em no mínimo a cada seis meses e antes de intervenções cirúrgicas, se o paciente não tiver precedente de desenvolvimento de inibidores. Nos pacientes que tenham desenvolvido o inibidor, é aconselhável que a dosagem seja realizada pelo menos a cada três meses, a fim de que em situações de emergência se possa dispor de uma titulação recente para orientar a escolha terapêutica.

Constitui-se um desafio terapêutico tratar episódios hemorrágicos de portadores de hemofilia A que apresentam inibidores. Algumas alternativas terapêuticas foram desenvolvidas para diminuir as complicações que surgem da presença desses inibidores. O uso de concentrado de complexo protrombínico (PCCs) ou concentrado de complexo protrombínico ativado (APCCs) podem estimular a formação de um coágulo e parar a hemorragia e superar o requerimento do FVIII. No entanto, este tipo de terapia apresenta limitações, pois frequentemente pode causar excesso de coagulação. Além disso, estes produtos contêm pequenas quantidades de FVIII e maiores quantidades de FIX, podendo também estimular nova produção de anticorpos tanto para o FVIII na hemofilia A quanto para o FIX na hemofilia B. Alternativamente, a administração de fator VII ativado (FVIIa) humano recombinante (*bypassing agent*) é outra alternativa de terapia para pacientes com inibidor. Este produto tem um curto tempo de ação e múltiplas doses são necessárias a cada 2-4 horas para controlar a hemorragia. Alguns grupos têm relatado o tratamento de pacientes com altos títulos de inibidor (anti-fator V e anti-FVIII) utilizando métodos extracorpóreos de retirada de anticorpos. Entretanto, as metodologias de retirada extracorpórea dos inibidores do FVIII não são específicas para estas imunoglobulinas e promovem a retirada de moléculas de anticorpo da circulação importantes para outras respostas imunes. Adicionalmente, em alguns casos, o indivíduo pode perder proteínas plasmáticas essenciais, como a albumina. Além destes tratamentos considerados convencionais, nos últimos anos surgiu a possibilidade de tratamento dos pacientes através de depleção de linfócitos B. Este tratamento foi primeiramente recomendado para pacientes com estágio III-IV de linfoma folicular quimiorresistentes, mas, principalmente em países desenvolvidos, tem sido utilizado para o tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores de FVIII. A metodologia consiste de infusões intravenosas de rituximab (anticorpos monoclonais anti-CD20) que se liga às células B e iniciam um processo de lise celular (via sistema do complemento ou apoptose). Esta opção de tratamento tem se mostrado bastante eficiente e uma grande quantidade de estudos

relaciona a sua eficácia no tratamento de anticorpos inibidores de FVIII em indivíduos com hemofilia adquirida. Entretanto, notificações de reações adversas relacionadas ao uso do medicamento têm sido emitidas e casos de síndrome de liberação excessiva de citocinas com resultado fatal já foram relatados. Desta forma, estudos clínicos ainda devem ser realizados para se obterem mais informações sobre o uso deste tipo de tratamento neste grupo de indivíduos.

Nas duas últimas décadas, começaram a surgir protocolos que visam à indução de tolerância imune com infusões regulares do FVIII por um período de semanas a anos com ou sem imunossupressão farmacológica. Entretanto, este tipo de tratamento consome tempo e é de alto custo, dificultando sua aplicação em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. A redução da concentração de inibidores por plasmaférese tem sido uma tentativa prévia à administração de FVIII na fase aguda da doença. Porém, como já mencionado, este método não tem recebido uma aprovação geral, em parte devido às limitações na quantidade de plasma que pode ser trocado sem a perda de proteínas essenciais.

CONCLUSÃO

Embora haja muitas opções terapêuticas e esses tratamentos tenham realmente melhorado o manejo médico da hemofilia em casos em que os inibidores estão presentes, não foi ainda atingido o objetivo principal para a terapia: a neutralização específica da resposta imune ao FVIII ou a eliminação eficiente dos anticorpos do plasma. Portanto, mostra-se crucial a necessidade do desenvolvimento de uma solução terapêutica que extraia do plasma apenas inibidores do FVIII ou iniba sua formação. Recentemente foram descritas experiências baseadas no bloqueio da atividade deletéria dos anticorpos por peptídeos de baixo peso molecular construídos para mimetizar os epítopos reconhecidos pelos anticorpos anti-FVIII na tentativa de restaurar a atividade procoagulante normal por impedir a ligação dos anticorpos ao FVIII.

A respeito da possibilidade de mapear os diferentes epítopos reconhecidos pelos inibidores do FVIII dos pacientes, vários estudos revelaram que o padrão de reatividade do anticorpo é policlonal, direcionado contra múltiplos locais situados no FVIII e único para cada inibidor do plasma investigado. Todavia, estudos mostraram que os inibidores reconhecem sítios de ligação restritos, predominantemente, nos domínios A2, C2 e A3 da molécula de FVIII. Recentemente, um grupo de pesquisadores atestou, pela técnica de Spot, que a cadeia leve do FVIII é reconhecida por uma variedade maior de anticorpos e sugere que o domínio C1 é o mais imunogênico.

A maioria dos inibidores que reconhecem a cadeia leve da molécula de FVIII se liga ao domínio C2, que possui dois sítios de reconhecimento bem caracterizados. Estes anticorpos impedem a ligação do FVIII ativado ao FvW e aos fosfolipídios de membrana, impedindo a formação do complexo tenaz. O domínio C2 possui 21 resíduos de aminoácidos que são conhecidos sítios de deleções pontuais responsáveis pela inativação do FVIII sintetizado. Além de mutações pontuais, as mutações sem sentido no domínio C2 aumentam em quatro vezes a chance de desenvolvimento de inibidores (17,7% dos pacientes). Tal fato sugere que este domínio em particular é mais imunogênico que os demais, principalmente por possuir grandes alças expostas na superfície da molécula.

Como a resposta imune ao FVIII é direcionada principalmente aos epítopos dos domínios A2, C2 e A3 da molécula, é provável que, com um número razoável de peptídeos, seja possível reconstituir o perfil de reatividade dessa resposta imune.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARADO, Y.; Yao, X.; Jumper, C.; Hardwicke, F.; D'Cunha, N.; Cobos, E. Acquired hemophilia: a case report of 2 patients with acquired factor VIII inhibitor treated with rituximab plus a short course of steroid and review of the literature. Clin Appl Thromb Hemost. 2007;13(4):443-8.

ASSOCIAÇÃO DOS HEMOFÍLICOS DO RIO DE JANEIRO. Disponível em: <http://www.ahrj.org.br>. Acesso em: 13 jan. 2012a.

ASTERMAK, J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. **Haemophilia**, v. 12, s. 3, p.52-60, 2006.

BARNETT, B.; Kruse-Jarres, R.; Leissinger, CA. Current management of acquired factor VIII inhibitors. Curr Opin Hematol. 2008;15 (5): 451-5.

BAXTER AG. **FEIBA - Antiinibidor dos Fatores VIII e IX da Coagulação Humana**, 2007.

CARCAO, M.; Louis, J. S. T.; Poon, M. C.; Grunebaum, E.; Lacroix, S.; Stain, A. M.; Blanchette, V. S.; Rivard, G. E. Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience. **Haemophilia**. v. 12, p. 7-18, 2006.

CHAVES, D. G.; Rodrigues, C. V. **Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, São Paulo, v.31, n.5, Set. 11, 2009.

DIMICHELE, D. M. **Inhibitors in hemophilia: a primer**, n. 7, june 2004. Disponível em:<http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Inhibitors/TOH-_English_Inhibitors.pdf>. Acesso: 05 fev. 2012.

DUNKLEY, S.; Kershaw, G.; Young, G.; Warburton, P.; Lindeman, R.; Matthews S, *et al*. Rituximab treatment of mild haemophilia A with inhibitors: a proposed treatment protocol. Haemophilia. 2006;12(6):663-7.

FANG, H.; Wang, L.; Wang, H. The protein structure and effect of factor VIII. **Thrombosis Research,** v. 119, p. 1-13, 2007.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA. Disponível em: <http://www.hemofiliabrasil.org. br>. Acesso em: 08 fev. 2012.

FERREIRA, E. Anticorpo monoclonal anti-fator VIII. **Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia**, v.2, p 81 a 87, 2006.

FRANCESCONI, M.; Korninger, C.; Thaler, E.; Niessner, H.; Höcker, P.; Lechner, K. Plasmapheresis: its value in the management of patients with antibodies to factor VIII. Haemostasis. 1982;11(2):79-86.

FRANCHINI, M.; Lippi, G. Acquired factor VIII inhibitors. Blood. 2008;112(2):250-5.

GIANGRANDE, P.; Poon, M. C.; Chua, M.; McCraw, A.; Wiedel, J.; Srivastava, A. **Guidelines for the Management of Hemophilia**, 2005.

GIANGRANDE, P. Los inhibidores siguen siendo una complicación importante, pero hay nuevos productos de tratamiento em el horizonte. **Revista: El mundo de la Hemofilia**, v. 14, n. 2, p. 6, mayo 2007.

GREEN, D. Complications associated with the treatment of haemophiliacs with inhibitors. Haemophilia. 1999;5 Suppl 3:11-7.

HOOTS, W. K. Challenges in the Therapeutic Use of a "So Called" Universal Hemostatic Agent: Recombinant Factor VIIa. American Society of Hematology, **Hematology**, p. 426-431, 2006.

JANSEN, M.; Schmaldienst, S.; Banyai, S.; Quehenberger, P.; Pabinger, I.; Derfler K, *et al*. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). Br J Haematol. 2001;112(1):91-7.

KASPER, C. K. **Diagnosis and Management of Inhibitors to Factors VIII and IX**, n. 34, sept. 2004. Disponível em: <http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Inhibitors/TOH-34_English_Inhibitors.pdf>. Acesso: 19 fev. 2012.

KESSEL, C.; Königs C, Linde R, Escuriola-Ettinghausen C, Stoll H, Klingebiel T, *et al*. Humoral immune responsiveness to a defined epitope on factor VIII before and after B cell ablation with rituximab. Mol Immunol. 2008;46(1):8-15.

LICHTMAN, M. A.; Beutler, E.; Kipps, T. J.; Williams, W. J. **Manual de Hematologia de Williams**. 6 ed. 2005.

NOVO NORDISK. **Produto NovoSeven**. Hemofilia e Inibidores, 2003.
OCTAPLEX® 500 UI – Concentrado de Complexo Protrombínico. Farm. Resp.: Soraya Mileti da Costa. Rio de Janeiro: Octapharma Pharmazeutica – Brasil, 2007.

OCTAVI® SDOPTIMUN - Concentrado de Fator VIII da Coagulação. Farm. Resp.: Soraya Mileti da Costa. Rio de Janeiro: Octapharma Pharmazeutica – Brasil, 2007.

ORSINI, F.; Rotschild, C.; Beurrier, P.; Faradji, A.; Goudemand, J.; Polack, B. Immune tolerance induction with highly purified plasma-derived factor VIII containing von Willebrand factor in hemophilia A patients with high-responding inhibitors. Haematologica. 2005; 90(9):1288-90.

PARAMESWARAN, R.; Shapiro, A. D.; Gill, J. C.; Kessler, C. M. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. **Haemophilia**, v. 11, p. 100-106, 2005.

PEERLINCK, K.; Jacquemin, M. Characteristics of inhibitors in mild/moderate haemophilia A. **Haemophilia**, v. 12, s. 6, p. 43-47, 2006.

ROCINO, A.; Santagostino, E.; Mancuso, ME, Mannucci PM. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. Haematologica. 2006; 91(4):558-61.

RUBINGER, M.; Rivard, G. M.; Teitel, J.; Walker, I. L. **Suggestions for the Management of Factor VIII Inhibitor**, n. 10, july 2000.
Santoro C, Rago A, Biondo F, De Propris MS, De Vellis A, Guarini A, *et al*. Efficacy of rituximab treatment in postpartum acquired haemophilia A. Haemophilia. 2008;14(1):147-9.

SCHARRER, I.; Bray, G. I.; Neutzing, O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients: a review of recent studies of recombinant and plasma-derived concentrates. **Haemophilia**, v. 5, p. 145-154, 1999.

SUNAGAWA, T.; Uezu, Y.; Kadena, K.; Tokuyama, K.; Kinjo, F.; Saito, A. Successful treatment of a non-haemophilic patient with inhibitor to factor VIII by double-filtration plasmapheresis. Br J Haematol. 1999;104(3):465-7.

TRIBL, B.; Knöbl, P.; Derfler, K.; Kapiotis, S.; Aspöck, G.; Jäger U, *et al*. Rapid elimination of a high-titer spontaneous factor V antibody by extracorporeal antibody-based immunoadsorption and immunosuppression. Ann Hematol. 1995;71(4):199-203.

WIESTNER, A.; Cho, H. J.; Asch, A. S.; Michelis, M. A.; Zeller, J. A.; Peerschke, E.I, *et al*. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. Blood. 2002;100(9):3426-8.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Disponível em: <http://www.wfh.org>. Acesso em: 05 set. 2007.

YOSHIOKA, A.; Kamisue, S.; Tanaka, I.; Kato, M.; Kohmura, I.; Shima M, *et al*. Anamnestic response following infusion of prothrombin complex concentrates (PCC) and activated prothrombin complex concentrates (APCC) in haemophilia A patients with inhibitors. Blood. v.2, p.51-58, 1991.