

## **Impacto da hemofilia nas atividades escolares, laborais e de lazer de pacientes atendidos no Hemocentro Regional de Montes Claros/Minas Gerais**

**Impact of hemophilia on school, work, and leisure activities of patients assisted at the Hemocentro Regional de Montes Claros/Minas Gerais**

**Impacto de la hemofilia en las actividades escolares, laborales y de ocio de los pacientes atendidos en el Hemocentro Regional de Montes Claros/Minas Gerais**

Recebido: 22/09/2022 | Revisado: 29/09/2022 | Aceitado: 02/10/2022 | Publicado: 11/10/2022

### **Arthur Macedo Goulart Silva**

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

### **Alessa Assis Guimarães Silvério**

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

### **José Wilson de Brito Sales**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6874-6672>  
Fundação Hemominas, Brasil  
E-mail: jose.sales@hemominas.mg.gov.br

### **Tânia de Cássia Moreira Soares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0847-1205>  
Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil  
E-mail: taniamoreiracs@hotmail.com

### **Rafael Cândido Alves Aguiar**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4895-106X>  
Fundação Hemominas, Brasil  
E-mail: rafael.aguiar@hemominas.mg.gov.br

### **Elaine Veloso Rocha Urias**

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

### **Resumo**

As hemofilias são doenças hemorrágicas determinadas pela deficiência de fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B) da coagulação. Foi objetivo de esse estudo analisar o impacto da hemofilia nas atividades escolares, laborais e de lazer de pacientes atendidos no Hemocentro Regional de Montes Claros/MG. Trata-se de estudo transversal, descritivo, quanti- qualitativo realizado a partir de entrevista e dados de prontuários. Os dados foram submetidos à análise estatística. Participaram da pesquisa 22/43 indivíduos masculinos, maiores de 18 anos, com hemofilia. A faixa etária variou de 20 a 54 anos. A maioria (10/22) apresenta a forma moderada e 4/22 grave. Um participante apresentava inibidor de alto título. Prevaleceu à escolaridade de segundo grau incompleto (5/22), atividade remunerada (12/22), aposentados (8/22). A renda informada foi de um salário mínimo para 40,9%. A principal intercorrência registrada foram hemartroses (17/22), principalmente de joelhos e cotovelos. No grupo 40,9% realizam atividade física regular e as atividades de lazer mais citadas foram assistir filmes, TV, computador e jogos on line. A maioria se declara solteiro (68,2%) e os que têm filhos correspondem a 36,4%. Discussão: As intercorrências hemorrágicas na hemofilia pioram a qualidade de vida. Nesse estudo, 36,4% participam do programa de profilaxia secundária/ terciária com fator VIII ou IX. O início precoce de profilaxia primária (Ministério da Saúde, 2015) e a adesão dos pacientes, permitem resultados promissores, reduzindo particularmente as artropatias degenerativas, muitas vezes incapacitantes (Bezerra, 2022). Conclui-se que a hemofilia interfere nas atividades escolares, laborais e

de lazer, sendo os programas de profilaxia, DDU e acesso a atendimento multiprofissional determinante para a melhor qualidade de vida desses pacientes.

**Palavras-chave:** Hemofilia; Profilaxia; Qualidade de vida.

### Abstract

Hemophilias are bleeding diseases determined by the deficiency of coagulation factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). This study aimed to analyze the impact of hemophilia on the school, work, and leisure activities of patients seen at the Hemocentro Regional de Montes Claros/MG. This is a cross-sectional, descriptive, quantitative study, based on interviews and data from medical records. The data were submitted for statistical analysis. Participated in the research 22/43 male subjects, over 18 years old, with hemophilia. Age ranged from 20 to 54 years. The majority (10/22) presented the moderate form and 4/22 the severe form. One participant had a high-titer inhibitor. There was a prevalence of incomplete high school education (5/22), paid activity (12/22), and retired (8/22). The reported income was 1 minimum wage for 40.9%. The main complications recorded were hemarthrosis (17/22), mainly in the knees and elbows. In the group, 40.9% perform regular physical activity and the most frequent leisure activities were watching movies, TV, computer, and online games. Most were single (68.2%) and those who had children corresponded to 36.4%. Discussion: Hemorrhagic events in hemophilia worsen the quality of life. In this study, 36.4% participate in the secondary/ tertiary prophylaxis program with factor VIII or IX. Early initiation of primary prophylaxis (Ministry of Health, 2015) and patient compliance, allow promising results, particularly in reducing degenerative arthropathies, often disabling (Bezerra, 2022). It is concluded that hemophilia interferes with school, work, and leisure activities, and prophylaxis programs, DDU, and access to multiprofessional care are determinants for a better quality of life for these patients.

**Keywords:** Hemophilia; Prophylaxis; Quality of life.

### Resumen

Las hemofilias son enfermedades hemorrágicas determinadas por la deficiencia del factor de coagulación VIII (hemofilia A) o del factor IX (hemofilia B). Este estudio tuvo como objetivo analizar el impacto de la hemofilia en las actividades escolares, laborales y de ocio de los pacientes atendidos en el Hemocentro Regional de Montes Claros/MG. Se trata de un estudio transversal, descriptivo, cuanti-cualitativo realizado a partir de entrevistas y datos de prontuarios. Los datos se sometieron a un análisis estadístico. Participaron en la investigación 22/43 individuos varones, mayores de 18 años, con hemofilia. La edad oscilaba entre los 20 y los 54 años. La mayoría (10/22) presentaban la forma moderada y 4/22 la forma grave. Un participante tenía un título alto de inhibidor. Predominan los estudios secundarios incompletos (5/22), la actividad remunerada (12/22) y la jubilación (8/22). Los ingresos declarados fueron de 1 salario mínimo para el 40,9%. La principal complicación registrada fue la hemartrosis (17/22), principalmente en rodillas y codos. En el grupo, el 40,9% realiza una actividad física regular y las actividades de ocio más frecuentes eran ver películas, la televisión, el ordenador y los juegos en línea. La mayoría eran solteros (68,2%) y los que tenían hijos correspondían al 36,4%. Discusión: Los eventos hemorrágicos en la hemofilia empeoran la calidad de vida. En este estudio, el 36,4% participó en el programa de profilaxis secundaria/terciaria con factor VIII o IX. El inicio temprano de la profilaxis primaria (Ministerio de Salud, 2015) y el cumplimiento por parte de los pacientes, permite obtener resultados prometedores, sobre todo reduciendo las artropatías degenerativas, a menudo incapacitantes (Bezerra, 2022). Concluimos que la hemofilia interfiere en las actividades escolares, laborales y de ocio, y que los programas de profilaxis, las DDU y el acceso a la atención multidisciplinaria son esenciales para una mejor calidad de vida de estos pacientes.

**Palabras clave:** Hemofilia; Profilaxis; Calidad de vida.

## 1. Introdução

As hemofilias são doenças hemorrágicas determinadas pela deficiência de fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B) da coagulação (Pio et al., 2009). Acomete, principalmente o sexo masculino, trata-se de distúrbio ligado ao cromossoma X, autossômico recessivo. 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). As intercorrências hemorrágicas mais comuns são os sangramentos articulares (hemartroses), que podem levar a degeneração articular progressiva denominada artropatia hemofílica. Essas complicações na infância podem prejudicar o crescimento e deambulação (Pinto, 2015).

Outras manifestações hemorrágicas também podem ocorrer espontaneamente como hematúria, hematomas, sangramentos gastrointestinais e no sistema nervoso central (Brasil, 2015). Este estudo analisou o impacto da hemofilia nas atividades escolares, laborais e de lazer de pacientes atendidos no Hemocentro Regional de Montes Claros/MG.

## 2. Metodologia

Realizou-se estudo transversal, qualitativo e quantitativo no ambulatório do Hemocentro Regional de Montes Claros/MG no período de 08/2018 à 04/2021. A coleta de dados foi realizada no momento em que os pacientes compareciam para consulta, foram feitas entrevistas (questionário) e analisados registros de prontuários de 22 pessoas com hemofilia maiores de 18 anos. A pesquisa foi aprovada pelo CEP Hemominas parecer 2.761.001 (Teles et al., 2021).

## 3. Resultados

Os pacientes maiores de 18 anos, elegíveis para a pesquisa, somavam 43 indivíduos (29 A e 14 B). Participaram 22/43 indivíduos do sexo masculino, sendo 15 com hemofilia A e 7 com hemofilia B. Residem em Montes Claros 8/22, os demais participantes moram em outros municípios do Norte de Minas e fazem o controle ambulatorial no Hemocentro Regional de Montes Claros. Foram analisados os motivos de não participação dos demais pacientes elegíveis, 14 comparecem raramente no Hemocentro e 4 estão sendo acompanhados em outros hemocentros, entre os convidados não houve nenhuma recusa em participar. A faixa etária do grupo do estudo variou de 20 à 54 anos, sendo que 17/22 se declaram morenos ou pardos, 4/22 de cor branca e 1 negra. Sobre o estado civil, 68,2% são solteiros e 36,4% informaram que têm filhos. Possuem familiar com hemofilia 54,5%. Prevaleceu a escolaridade de segundo grau incompleto (5/22), ensino fundamental (3/22), escolaridade superior (1/22), pós-graduação (1/22), 81,8% informaram que não estudam atualmente e faltavam com frequência às aulas por causa de hemartroses e outros sangramentos. Houve relato de constrangimentos devido à hemartrose e por não participarem de algumas atividades recreativas, como esportes coletivos. Sobre a integração com ambiente escolar, 63,6% referem bom relacionamento com colegas, 72,7% bom relacionamento com professores.

Sobre a capacidade laboral, 59,1% relataram dificuldade para trabalhar, sendo o principal motivo a dificuldade de locomoção devido a hemartroses. Atualmente 12/22 exercem atividade remunerada, sendo 1 empresário do seu próprio negócio, 3 servidores públicos, 5 trabalhadores rurais e outras atividades como serviços gerais, pedreiro, serralheiro e trabalho em comércio. A análise da renda média demonstrou que 40,9% recebem 1 salário mínimo por mês e a renda familiar total de 1 salário ocorreu em 22,7%. Possuem casa própria 68%, atividade remunerada 54,5%, destes apenas 36,4% apresentavam vínculo empregatício formal. O acesso a benefícios foi declarado por 45,5% dos participantes, sendo 8/22 aposentados devido a complicações da hemofilia. Todos recebem atendimento ambulatorial no Hemocentro (SUS) e 27,6% informaram possuir plano de saúde particular ou empresarial.

Quanto a gravidade 4/22 apresentam a forma grave, 10/22 moderada e 8/22 leve. As principais manifestações hemorrágicas foram as hemartroses (17/22), principalmente de joelhos e cotovelos, outras intercorrências registradas foram hematomas, sangramentos dentários e devido a traumas, epistaxe; 13,6% informaram sangramentos quase toda semana, 27,3% cerca de 1 vez por mês e 31,8% raramente. Relatos de alguma internação devido a sangramento ocorreu em 81% dos indivíduos, 1/22 internou várias vezes devido a intercorrências atribuídas à hemofilia. Participam do programa de Dose domiciliar de urgência (DDU) 50%, recebem fator em programas de profilaxia secundária/ terciária 36,4%. Houve vários relatos da importância desses programas na qualidade de vida. A maioria dos pacientes com hemofilia A (13/15) utilizam fator VIII recombinante, enquanto os de hemofilia B utilizam fator IX derivado de plasma. A utilização de ácido tranexânico como coadjuvante na profilaxia ou intercorrências dentárias foi verificada e nenhum paciente fazia uso de DDAVP.

A ocorrência de inibidor de fator VIII (alto título) foi verificada em um participante, que foi submetido a tratamento de imunotolerância com redução do título do inibidor (5,2 UB/mL para 0,9 UB/mL). Esse paciente fez uso de fator VIII recombinante e CPPA (FEIBA). Três pacientes receberam transfusão de concentrado de hemácias devido a intercorrências

hemorrágicas nos últimos 5 anos e o último registro de transfusão de plasma fresco congelado informado por um paciente ocorreu em 2002. Quanto aos marcadores sorológicos, 2 indivíduos apresentam anti HCV positivo, 1 apresenta anti HBc e anti HCV positivo, e 1 chagas.

Realizam atividade física regular 40,9%, sendo o principal motivo de não praticarem esportes o medo de sangrar. Foi registrado como principal lazer assistir filmes, TV, computador, jogos on line. O lazer que mais gostariam de praticar e se sentem privados foi o futebol. O atendimento multiprofissional foi um aspecto analisado, sendo informado que estão em fisioterapia 11/22 e atendimento psicológico 5/22.

#### **Alguns depoimentos durante as entrevistas:**

“Na infância tudo era muito difícil, o acesso à medicação (fator IX) era limitado, precisava viajar para tratar, perdia muita aula, não queria me expor, escondia meu problema e sentia muita insegurança, medo de sangrar.”

“As inovações nos últimos anos mudaram a vida para melhor. O fator é mais disponível, recebo dose domiciliar de urgência, faço uso profilático de fator. Nunca mais foi preciso receber plasma. Algumas medidas também ajudam muito, como vagas para deficientes em empresas, escolas, benefícios para adquirir carro, isenção em cinemas e teatros. Mas, nem todos conhecem esses direitos.”

“Moro em meio rural, não posso pegar peso, piora muito o joelho. Fiquei muito tempo sem trabalhar por que minha família tinha muito medo que eu sangrasse.”

“Parei de estudar, sentia constrangido quando tinha hemartrose, faltava muito às aulas. Recebo um benefício para sobreviver”.

“Só tenho conseguido trabalhos temporários, não sou registrado, quando a gente fala que tem hemofilia, fica difícil ser contratado. Já precisei afastar por 4 meses com joelho muito ruim, recebi seguro desemprego. Minha esposa não trabalha e tenho duas crianças”.

#### **4. Discussão**

O acesso aos programas de profilaxia, dose domiciliar de urgência e atendimento multiprofissional são determinantes para melhor qualidade de vida dos indivíduos com hemofilia, reduz os comparecimentos a serviços de saúde devido a hemorragias, permite atividades recreativas e esportivas com maior segurança. O programa DDU propicia início precoce da reposição até que o paciente chegue ao serviço de referência, reduzindo o risco de agravamento do sangramento e complicações (Brasil, 2008; Ranal, 2014). A principal queixa dos participantes foi a ocorrência das hemartroses e consequente dificuldade de deambulação. Estas intercorrências interferem diretamente nas atividades escolares, capacidade laboral, esporte e lazer com prejuízo da qualidade de vida desses indivíduos. Nesse estudo, 36,4% participam do programa de profilaxia secundária/ terciária. A possibilidade de introdução precoce na profilaxia primária (Ministério da Saúde, 2015) e a adesão dos pacientes, permite resultados mais promissores, reduzindo particularmente as artropatias degenerativas, muitas vezes incapacitantes (Bezerra et al., 2022).

Um desafio ainda maior é lidar com a presença de inibidores, que determinam resposta inadequada aos fatores de coagulação na dose habitual, com consequentes intercorrências hemorrágicas mais graves (BRASIL, 2008). Este quadro contribui para maior taxa de absenteísmo escolar, laboral, hospitalização mais frequente, o que determina prejuízo à qualidade de vida (QV) destes pacientes (Ewing et al., 2015). 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 (Lochan, et al., 2014).

A 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).

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) (M da S Brasil, 2008).

Até o momento, o principal método de erradicação de inibidores tem sido a administração regular de FVIII ou FIX, podendo dessensibilizar o sistema imune. O uso de imunotolerância (ITI) continua sendo um desafio e regimes de tratamento individualizados são necessários (Ljung, 2018; Naderi et al., 2019; Oldenburg et al., 2018). Indivíduos com mais de 5 UB são considerados portadores de alto título de inibidores (Batorova et al., 2016; J. Lai et al., 2017; Lai et al., 2016; R. Ljung et al., 2019). Havia no grupo da pesquisa um paciente com inibidor de alto título, que respondeu a imunotolerância, utilizou Fator VIII e CCPA. Para casos refratários, a que se comemorar a introdução no arsenal terapêutico do emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores de fator VIII que não respondem ao tratamento de imunotolerância (Brasil, 2021).

A transmissão do vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e do vírus da imunodeficiência humana (HIV), por meio do uso de produtos sem inativação viral (hemocomponentes e hemoderivados), resultou em desfechos desfavoráveis para pacientes com hemofilia nos anos 80 e início dos anos 90. Foram grandes os avanços no tratamento dessas infecções, sendo fundamental o acompanhamento especializado com possíveis resultados promissores (BRASIL, 2015) (M da S Brasil, 2015). Os registros de sorologias positivas nesse estudo, são achados muito antigos, documentados antes da introdução dos programas de profilaxia e DDU que minimizam complicações hemorrágicas e consequente necessidade, cada vez mais eventual, de transfusão de hemocomponentes.

Muito se tem feito em favor da segurança transfusional. A realização de testes de ácidos nucleicos para hepatite B, hepatite C e HIV, procedimentos de inativação viral e o rigor na triagem de doadores (Brasil, 2014, 2017; Martins & Nóbrega, 2018), tornou os concentrados de fatores de coagulação derivados de plasma disponíveis bastante seguros (BRASIL, 2015) (M da S Brasil, 2015). Nesse estudo a maioria dos pacientes com hemofilia A utilizam fator VIII recombinante o que reduz ainda mais o risco de infecção.

No hemocentro, a assistência farmacêutica tem propiciado esclarecimentos favoráveis à adesão dos pacientes aos programas de profilaxia. Porém, ampliar o programa para maior número de pacientes é um desafio, considerando que a maior parte não mora em Montes Claros. Ressalta-se a necessidade de engajamento do trabalho da equipe multiprofissional, a fim de promover a adesão à farmacoterapia (Bezerra et al., 2022). O atendimento social, propicia esclarecimento sobre acessos a serviços de referência e direitos a auxílios. Para outros atendimentos necessários, como ortopédicos, fisioterapia, odontológicos e psicólogos, os pacientes são encaminhados para referências no município, onde o conhecimento desses profissionais sobre a abordagem de indivíduos com hemofilia é essencial para evitar complicações.

Além do suporte aos pacientes, as repercussões na vida familiar precisam ser tratadas. Em estudo, liderado por psicólogo, cuidadores compartilham suas preocupações e experiências, aumentando sua própria capacidade de resolução e favorecendo o cuidado de pacientes com hemofilia (DeKoven et al., 2014).

Espera-se à partir da disponibilidade de fatores VIII e IX, somada à adesão aos programas de profilaxia, melhora significativa na qualidade de vida. Atualmente os pacientes já relatam menor necessidade de comparecimento a serviços de saúde, menos intercorrências hemorrágicas, mais liberdade para prática de atividades recreativas e esportivas. Para as futuras gerações, é ainda mais promissor o impacto positivo dessas medidas, sendo a instituição precoce de profilaxia primária fundamental para evitar sequelas. Segundo Minayo et al (2000) a qualidade de vida é definida por parâmetros subjetivos (bem-estar, felicidade, amor, prazer, realização pessoal) e também objetivos (satisfação das necessidades básicas e das necessidades criadas pelo grau de desenvolvimento econômico e social de determinada sociedade). Estudo realizado por Nunes et al em 2009, constatou que as pessoas com hemofilia, em geral, apresentam boa qualidade de vida, embora apresentem baixa renda, dificuldade moderada de acesso aos serviços, dor e poucas oportunidades de trabalho. Neste estudo, que contemplou

indivíduos com mais de 18 anos, ficou constatada a baixa renda da maioria, apenas 12/22 exercem atividade remunerada e 8 estão aposentados devido a complicações da hemofilia. Porém, a que se valorizar a nítida percepção de melhora da qualidade de vida, relatada pelos próprios pacientes, após instituição dos programas de profilaxia e DDU.

## 5. Conclusão

Conclui-se que a hemofilia interfere nas atividades escolares, laborais e de lazer. Constata-se a importância dos programas de profilaxia, DDU e acesso a atendimento multiprofissional como determinantes para a melhor qualidade de vida desses pacientes. Recomenda-se, em pesquisas futuras, o aprofundamento no tema estudado para paciente com hemofilia, mediado por protocolos clínico-assistenciais em perspectiva da regulação de serviços, no âmbito do sistema de saúde, posto que foram limitações deste estudo.

## Referências

- 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.
- Bezerra, J. R. P., da Silva Tiago, A. C., da Silva Quintal, J., Buriti, M. A., Buriti, M. A., Ribeiro, C. H. M. A., et al. (2022). Relação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida na hemofilia: revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, 11(11), e448111130318-e448111130318.
- Brasil. (2014). Anvisa. RESOLUÇÃO - RDC Nº 34, DE 11 DE JUNHO DE 2014.
- Brasil. (2017). Ministério da Saúde. Portaria de consolidação Nº5, anexo IV. Ministério da Saúde 2017.
- Brasil. (2021). Ministério da Saúde. 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-emicizumabe\\_hemofilia.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjuntano-15-emicizumabe_hemofilia.pdf).
- Brasil, M. d. S. (2008). Ministério da Saúde. Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hemofilia\\_congenita\\_inibidor\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hemofilia_congenita_inibidor_diagnostico_tratamento.pdf). Portaria MS.
- Brasil, M. d. S. (2015). Ministério da Saúde, Manual de hemofilia. Brasília: Ministério da saúde, 2015. <https://bvsm.s.saude.gov.br> Portaria MS.
- 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.
- Lai, J., Hough, C., Tarrant, J., & Lillicrap, D. (2017). Biological considerations of plasma-derived and recombinant factor VIII immunogenicity. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 129(24), 3147-3154.
- 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.
- 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.
- Martins, T. S., & Nóbrega, J. (2018). Segurança transfusional no Brasil: dos primórdios ao NAT. *RBAC*, 50(4), 321-326.
- 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. *Am J Hematol*, 90(10), 871-876.
- 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.
- Minayo, M. C. d. S., Hartz, Z. M. d. A., & Buss, P. M. (2000). Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. *Ciência & saúde coletiva*, 5, 7-18.
- 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.

Nunes, A. A., Rodrigues, B. S., Soares, E. M., Soares, S., & Miranzi, S. S. (2009). Qualidade de vida de pacientes hemofílicos acompanhados em ambulatório de hematologia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31, 437-443.

Oldenburg, J., Kulkarni, R., Srivastava, A., Mahlangu, J., Blanchette, V., Tsao, E., et al. (2018). Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*, 24(1), 77-84.

Pinto, G. F. A. (2015). Respostas funcionais e eletromiográficas em pacientes com hemofilia submetidos a atividades aquáticas funcionais. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

Pio, S. F., Oliveira, G. C. D., & Rezende, S. M. (2009). As bases moleculares da hemofilia A. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 55, 213-219.

Ranal, D. (2014). Hemofilia: tratamento e profilaxia.

Teles, W. S., Silva, M. H. S., Torres, R. C., Debbo, A., Costa, M. F., Silva, R. N., ... & Silva, M. C. (2021). Perfil epidemiológico dos hemofílicos em tratamento em um ambulatório do nosdeste brasileiro. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 43, S230.

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.