

Maior reposição de Fator VIII (FVIII) da coagulação em pacientes com Hemofilia A moderada dos grupos sanguíneos não-O

Increased coagulation Factor VIII (FVIII) replacement in patients with moderate Hemophilia A of non-O blood groups

Aumento del reemplazo del Factor VIII (FVIII) de coagulación en pacientes con Hemofilia de grupo sanguíneo moderado A no O

Recebido: 08/11/2024 | Revisado: 18/11/2024 | Aceitado: 20/11/2024 | Publicado: 23/11/2024

Magaly do Bom Parto Lopes Vieira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7366-0216>

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco, Brasil

E-mail: mmaglima@yahoo.com.br

Lúcia Helena de Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4928-123X>

Universidade Estadual de Campinas, Brasil

E-mail: ucha@unicamp.br

Silmara Aparecida de Lima Montalvão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8920-3765>

Universidade Estadual de Campinas, Brasil

E-mail: silmara@unicamp.br

Thaís Helena Trento Lorenzetti

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4952-8977>

Universidade Estadual de Campinas, Brasil

E-mail: thaistrento@hotmail.com

Aldemir Branco de Oliveira Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4888-3530>

Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará, Brasil

E-mail: aldbranco@yahoo.com.br

Sergio Henrique Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-8536>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: shferreira17@yahoo.com

Leiliane Souza da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8117-1105>

Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará, Brasil

E-mail: leiliane_ss@yahoo.com.br

Margareth Castro Ozelo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5938-0675>

Universidade Estadual de Campinas, Brasil

E-mail: margarethozelo@gmail.com

José Alexandre Rodrigues de Lemos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7595-2597>

Universidade Federal do Pará, Brasil

E-mail: jalemos@ufpa.br

Resumo

Objetivo: O presente estudo investigou a associação entre o grupo sanguíneo ABO e o consumo anual de concentrado de fator VIII (FVIII) da coagulação (UI/kg/ano) em pacientes com hemofilia A leve e moderada, atendidos em dois centros de hemofilia de referência no Brasil (Hemocentro do Pará e Hemocentro da Unicamp). Métodos: Níveis plasmáticos do antígeno do fator de von Willebrand (FVW:Ag), cofator de ristocetina (FVW:RCo) e FVIII coagulante (FVIII:C) foram realizados para investigar a correlação entre essas variáveis e os imunofenótipos ABO. Resultados e discussão: O consumo de FVIII (UI/kg/ano) comparado entre pacientes com hemofilia A moderada com grupo sanguíneo O e não-O demonstrou maior consumo de FVIII entre os pacientes com grupo sanguíneo não-O ($p=0,018$). Na análise desse grupo, os níveis plasmáticos de FVW:C foram estatisticamente maiores ($p=0,045$) em comparação aos pacientes com hemofilia A moderada com grupo sanguíneo O. Conclusão: Com base em nossos achados, o grupo

sanguíneo ABO não é apenas um possível indicador para a farmacocinética do FVIII, mas também pode influenciar o fenótipo hemorrágico moderado da hemofilia A.

Palavras-chave: Hemofilia A; Grupo Sanguíneo ABO; Fator de Von Willebrand; Cofator de Ristocetina; Tratamento de Reposição de FVIII.

Abstract

Objective: The present study investigated the association between the ABO blood group and the annual consumption of Coagulation Factor VIII (FVIII) concentrate (IU/kg BW/year) in patients with mild and moderate hemophilia A treated at two reference hemophilia center in Brazil (Pará Blood Center and Unicamp Blood Center) **Methods:** Plasma levels of the von Willebrand factor antigen (FVW:Ag), ristocetin cofactor (FVW:RCo) and FVIII coagulant (FVIII:C) were performed to investigate the correlation between these variables and the ABO immunophenotypes. **Results and Discussion:** The FVIII consumption (IU/kg BW/year) compared between moderate hemophilia A patients with blood group O and non-O demonstrated increased FVIII consumption among the patients with blood group non-O ($p=0.018$). In the analysis of this group, plasma levels of FVW:RCo were statistically higher ($p=0.045$) in comparison to moderate hemophilia A patients with blood group O. **Conclusion:** Based on the present findings, the ABO blood group is not only a possible indicator for FVIII pharmacokinetics, but also can influence the moderate hemophilia A bleeding phenotype.

Keywords: Hemophilia A; ABO Blood Group; Von Willebrand Factor; Ristocetin Cofactor; FVIII Replacement Therapy.

Resumen

Objetivo: El presente estudio investigó la asociación entre el grupo sanguíneo ABO y el consumo anual de concentrado de factor VIII (FVIII) de coagulación (UI/kg/año) en pacientes con hemofilia A leve y moderada, tratados en dos centros de hemofilia de referencia en Brasil (Hemocentro do Pará y Unicamp Centro de Sangre). **Métodos:** Se realizaron niveles plasmáticos del antígeno del factor von Willebrand (VWF:Ag), cofactor ristocetina (VWF:RCo) y coagulante FVIII (FVIII:C) para investigar la correlación entre estas variables y los inmunofenotipos ABO. **Resultados y discusión:** El consumo de FVIII (UI/kg/año) comparado entre pacientes con hemofilia A moderada con grupo sanguíneo O y no O demostró mayor consumo de FVIII entre pacientes con grupo sanguíneo no O ($p=0,018$). En el análisis de este grupo, los niveles plasmáticos de VWF:C fueron estadísticamente más altos ($p=0,045$) en comparación con los pacientes con hemofilia A moderada con grupo sanguíneo O. **Conclusión:** Según nuestros hallazgos, el grupo sanguíneo ABO no es solo un posible indicador de farmacocinética del FVIII, pero también puede influir en el fenotipo de hemorragia moderada de la hemofilia A.

Palabras clave: Hemofilia A; Grupo Sanguíneo ABO; Factor de Von Willebrand; Cofactor de Ristocetina; Terapia de Reemplazo de FVIII.

1. Introdução

O fenótipo hemorrágico de pacientes com hemofilia A podem ser influenciados por diversos parâmetros (Carcao *et al.*, 2013). Alguns desses, estão relacionados à resposta à terapia de reposição do fator VIII (FVIII) da coagulação, pelo seu efeito na farmacocinética do mesmo, como o fator de von Willebrand (FVW) (Lillicrap, 2008). Após sua liberação no plasma, o FVIII heterodimérico interage com o FVW para formar um complexo não covalente que o protege da degradação proteolítica prematura (Lenting *et al.*, 1998). Assim, a formação desse complexo contribui para a manutenção dos níveis plasmáticos de FVIII necessários para sua ação como cofator na via intrínseca da coagulação sanguínea (Lenting *et al.*, 2007; Albáñez *et al.*, 2016).

A meia-vida média do FVIII é de 12 horas em adultos com hemofilia A, mas uma variação considerável é encontrada entre os indivíduos (6 a 29 horas) (Fijnvandraat *et al.*, 1995; Van Dijk *et al.*, 2005; Lillicrap, 2008). Dentre as variáveis que podem afetar a meia-vida do FVIII, o grupo sanguíneo ABO e o FVW parecem ser os mais importantes (García-Martínez *et al.*, 2020; lunghi *et al.*, 2022).

Franchini *et al.* (2018), demonstraram a importância de testar todos os pacientes hemofílicos A para a tipagem ABO a fim de melhor individualizar o perfil farmacocinético de cada um. É relatado que a meia-vida do FVIII é menor em pacientes com hemofilia A do grupo sanguíneo O em comparação com aqueles do grupo sanguíneo não-O (A, B e AB) (Vlot *et al.*, 2000; Fisher *et al.*, 2009; Swystun *et al.*, 2019).

A provável explicação para isso é a presença de determinantes do antígeno ABO na molécula do FVW, o que pode afetar a suscetibilidade do FVW à proteólise no plasma e, conseqüentemente, afetar a formação do complexo do FVW com a molécula do FVIII (Sodetz *et al.*, 1979; Vlot *et al.*, 2000; Gallinaro *et al.*, 2008; Kano *et al.*, 2018).

Além disso, os níveis de FVW são 25% mais baixos no grupo sanguíneo O em comparação com o grupo sanguíneo não-O (Federici *et al.*, 1984; Gill *et al.*, 1987; Souto *et al.*, 2000; Liumbruno *et al.*, 2013). Em um estudo envolvendo 42 pacientes com hemofilia grave, aqueles com meia-vida mais curta do FVIII necessitaram de mais infusões anuais de concentrado de FVIII (UI/Kg/ano) do que aqueles com meia-vida mais longa. Entre as variáveis clínicas e laboratoriais que foram comparadas, somente o FvW:Ag e o grupo sanguíneo O correlacionaram com meia-vida mais curta de FVIII (Van Dijk *et al.*, 2005). No presente trabalho, além do FVW:Ag, foram realizadas as dosagens laboratoriais do FVIII:C e FVW:RCo para fazer a correlação entre essas variáveis e os imunofenótipos do sistema sanguíneo ABO.

O objetivo do presente estudo foi analisar a associação entre o sistema sanguíneo ABO e o fenótipo de sangramento com base no consumo anual de concentrado de FVIII (UI/kg/ano) em pacientes com hemofilia A leve e moderada, atendidos em dois centros de tratamentos de hemofilia de referência do Brasil.

2. Metodologia

Tratou-se de um estudo transversal de natureza quantitativa e caráter analítico, caracterizado como avaliação da relação entre doenças, agravos ou características relacionadas à saúde, e outras variáveis de interesse, a partir de dados coletados simultaneamente em uma população (Toassi; Petry, 2021).

Noventa e nove pacientes com hemofilia A moderada [FVIII:C 1 a 5% do nível normal (0,01 a 0,05 UI/ml)] ou leve [FVIII:C 5% a 40% do nível normal (> 0,05 a < 0,40 UI/ml)] acompanhados em dois centros de tratamento de hemofilia de referência do Brasil (Hemocentro do Pará, Belém do Pará, PA e Hemocentro da Unicamp, Campinas, SP) foram convidados a participar do presente estudo. O estudo foi aprovado por cada Comitê de Ética local. O consentimento informado assinado foi obtido dos pacientes ou de seus pais ou responsáveis legais antes da inscrição.

O fenótipo de sangramento foi avaliado com base no consumo médio anual de concentrado de FVIII (UI/kg/ano) de cada indivíduo nos três anos anteriores (2009 a 2012). As médias foram obtidas através da pesquisa no histórico de infusões dos pacientes cadastrados no sistema HEMOVIDA do Ministério da Saúde. O consumo em UI/Kg/ano foi obtido dividindo-se o consumo médio (2009 a 2012) de FVIII (UI/ano) pelo peso do paciente: Consumo de FVIII (UI/Kg/ano) = média UI/ano/peso do paciente. Esse parâmetro foi julgado como o melhor fator de medida para representar o fenótipo hemorrágico desses pacientes, considerando que alguns pacientes receberam profilaxia de curta duração, o que tem impacto direto sobre o número de episódios hemorrágicos. Além disso, todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo nacional de cuidados com hemofilia e tiveram acesso semelhante aos concentrados de fator VIII. Todos foram tratados com concentrados de FVIII derivados do plasma, de várias marcas, e com níveis variáveis de FVW. As informações do grupo sanguíneo ABO foram obtidas nos prontuários dos pacientes.

O sangue venoso periférico foi coletado em tubos estéreis contendo citrato de sódio 3,2% na proporção 1:9 com o sangue. O plasma pobre em plaquetas foi obtido por centrifugação do sangue total a 2.500 G por 20 minutos. O plasma foi separado em alíquotas em tubos de polipropileno e armazenado a -80°C até a análise.

A dosagem do FVIII:C, que avalia a atividade do FVIII coagulante presente no plasma e define o diagnóstico de hemofilia A e a classificação (leve, moderada ou grave), foi realizada utilizando o analisador ACL TOP 500 CTS (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, EUA), com os reagentes apropriados, substrato de FVIII, cefalina e calibrador de plasma. A dosagem do cofator de ristocetina (FVW:RCo), teste qualitativo ou funcional que avalia a atividade do

Fator de von Willebrand no plasma, foi realizada pelo método imunoturbidimétrico automatizado (BC-Siemens) no analisador BCS-XP (Siemens), com os reagentes, controles e plasma de referência apropriado. A dosagem de FVW:Ag, onde os níveis antigênicos desse fator são mensurados, foi determinada através de um ensaio imunoenzimático (ELISA) usando fator de von Willebrand de coelho não conjugado com peroxidase (Dako), calibrador de plasma e controles normais e patológicos (Siemens).

A análise estatística foi realizada utilizando-se o aplicativo *Bioestat* 5.0 (Ayres *et al.*, 2007). O teste D'Agostin foi utilizado para verificar a distribuição da população e o teste Mann-Whitney para a comparação do consumo de FVIII (UI/Kg/ano) e das outras variáveis (FVIII:C, FVW:Ag e FVW:RCo) entre os hemofílicos leves e moderados dos grupos O e não-O. O teste *Bootstrap* também foi utilizado para comparação do consumo de FVIII e os imunofenótipos O e não-O. Um p-valor menor do que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. A análise de correlação entre as variáveis (FVW:Ag, FVIII:C e FVW:RCo, consumo de FVIII) foram calculadas utilizando-se o índice de Correlação de *Spearman*. O Qui-quadrado e o Teste Exato de Fisher foram utilizados para comparação das distribuições das frequências imunofenóticas entre a população do estudo e a população normal (cidades de Belém e Campinas).

3. Resultados e Discussão

No presente estudo, os níveis plasmáticos do antígeno do fator de von Willebrand (FVW:Ag), cofator de ristocetina (FVW:RCo) e FVIII coagulante (FVIII:C) foram realizados para investigar a associação entre essas variáveis e os imunofenótipos ABO.

Noventa e nove pacientes com hemofilia A (68 com hemofilia leve e 31 com hemofilia moderada) foram incluídos neste estudo. A média de idade foi de 34,59 (desvio padrão (DP) \pm 20,86) anos. As características dos pacientes e os resultados dos exames de acordo com o grupo sanguíneo estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Características do paciente e resultados dos exames em relação ao grupo sanguíneo.

Grupo Sanguíneo	Hemofilia A moderada			Hemofilia A leve		
	O	Não-O	P valor	O	Não-O	P valor
N	18	13	-	38	30	-
Idade média (intervalo)	33.3(DP \pm 28.1)	30.2(DP \pm 20.1)	0.341	34.7(DP \pm 17.7)	37.0(DP \pm 20.9)	0.312
Idade do primeiro tratamento	7.6(DP \pm 8.2)	2.5(DP \pm 3.1)	0.444	9.0(DP \pm 9.3)	5.6(DP \pm 4.8)	0.536
Média do IMC (intervalo)	21.1(DP \pm 4.2)	22.7(DP \pm 4.0)	0.568	22.4(DP \pm 8.2)	23.4(DP \pm 6.1)	0.418
Média do FVIII:C (intervalo)	2.8(DP \pm 1,2)	2.3(DP \pm 1.0)	0.268	12.4(DP \pm 7.9)	13.0(DP \pm 6.6)	0.501
Média do FVW:Ag (intervalo)	103.9(DP \pm 35,9)	111.5(DP \pm 20,2)	0.392	107.7(DP \pm 29.0)	117.7(DP \pm 34.1)	0.359
Média do FVW:RCo (intervalo)	69.1(DP \pm 32,1)	106.7 (DP \pm 43,3)	0.045	90.4(DP \pm 49.2)	98.6(DP \pm 29.0)	0.338
Média do consumo de FVIII (UI/kg/ano)	78.2(DP \pm 97,3)	193.2(DP \pm 170,7)	0.018	119.4(DP \pm 192.1)	119.3(DP \pm 195.4)	0.279

Legenda: IMC = Índice de massa corporal; DP = Desvio Padrão. Fonte: Autores.

Potenciais fatores de confusão como idade, idade do primeiro tratamento, IMC (índice de massa corporal), também são apresentados na Tabela 1. Esses fatores podem influenciar o uso do concentrado de Fator VIII, porém não foi encontrada nenhuma associação significativa.

Na população total (99 pacientes com hemofilia A leve e moderada) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no consumo de FVIII entre o grupo sanguíneo O e o grupo sanguíneo não-O em ambos os grupos. Esse achado difere do relatado por Van Dijk *et al.* (2005) em um estudo envolvendo 42 pacientes com hemofilia A grave, no qual aqueles do grupo sanguíneo O tiveram um consumo anual de FVIII aumentado (UI/kg/ano) em comparação ao grupo sanguíneo não-O ($p = 0,03$). Também não foram encontradas diferenças significativas entre aqueles do grupo sanguíneo O e não-O nos pacientes com hemofilia A leve ($p = 0,279$). Em pacientes com hemofilia A moderada, a concentração de FVW:RCo foi significativamente maior no grupo sanguíneo não-O em comparação ao grupo sanguíneo O ($p = 0,045$). Miller *et al.* (2003) também relatam maior atividade do FVW:RCo entre indivíduos com grupo sanguíneo não-O. Não foram encontradas diferenças significativas entre esses grupos em relação ao FVW:Ag e FVIII:C, o que difere dos achados de estudos anteriores, que relatam níveis mais elevados dessas variáveis entre indivíduos com grupo sanguíneo não-O (Preston & Barr, 1964; Ørstavick *et al.*, 1985; Miller *et al.*, 2003). Inesperadamente, entre os 31 pacientes com hemofilia A moderada, o consumo de FVIII foi significativamente maior no grupo sanguíneo não-O ($p = 0,018$).

Os níveis plasmáticos mais elevados de FVW:RCo encontrados nos pacientes com hemofilia A moderada do grupo sanguíneo não-O em comparação aos do grupo O, que poderiam influenciar através do aumento da meia-vida de FVIII, não foram suficientes para impedir uma frequência maior de sangramentos e, conseqüentemente, uma maior necessidade de terapia de reposição no primeiro grupo.

A presença dos determinantes antigênicos A e B resultantes de modificações pós-traducionais na molécula do FVW pode protegê-la da degradação proteolítica. (Bowen, 2003; Kaufman, 1998). Esses determinantes antigênicos A e B também estão presentes na molécula de FVIII de indivíduos do grupo sanguíneo não-O (Sodetz *et al.*, 1979). Conseqüentemente, um aumento na concentração e meia-vida do FVW levaria a uma maior estabilização do FVIII em indivíduos do grupo sanguíneo não-O (Kano *et al.*, 2018; Gallinaro *et al.*, 2008; García-Martínez *et al.*, 2020; Franchini *et al.*, 2022).

De acordo com o relato de Greenwell (1997), acredita-se que essa glicosilação altera a conformação e as propriedades de ligação de proteínas como o FVIII, afetando sua atividade, embora o mecanismo pelo qual isso ocorra ainda não esteja esclarecido. A glicosilação terminal também pode afetar a meia-vida da proteína, que é degradada em diferentes taxas dependendo do açúcar específico expresso na molécula (Greenwell, 1997).

Assim, a hipótese mais provável para explicar os achados do presente estudo seria que os sítios de glicosilação na molécula endógena do FVIII em indivíduos do grupo sanguíneo não-O podem desempenhar algum papel ainda não esclarecido, provavelmente relacionado à atividade ou depuração. Essas funções podem estar comprometidas devido ao efeito das mutações características da hemofilia A moderada encontradas na molécula do Fator VIII. Os principais efeitos decorrentes dessas mutações são aqueles que evitam a ativação do FVIII pela clivagem da trombina na cadeia pesada, reduzem a ligação do FVW ao FVIII e a estabilidade deste último e previnem o dobramento e o tráfego intracelular, com conseqüente redução na síntese da proteína (Jacquemin *et al.*, 2003; D'Oiron *et al.*, 2008). Portanto, a atividade aumentada ou a depuração normalmente diminuída em indivíduos do grupo sanguíneo não-O e assegurada pelos sítios de glicosilação (O'Donnell & Laffan, 2001) estariam comprometidas mesmo com a ação do mecanismo de estabilização via FVW. Acredita-se que essa combinação dos efeitos do FVIII endógeno mutado leve a uma meia-vida mais curta ou à redução de sua atividade, mesmo em indivíduos com hemofilia A moderada no grupo sanguíneo não-O, conseqüentemente aumentando o consumo anual de FVIII em UI/Kg/ano.

4. Conclusão

Com base nos presentes achados, o grupo sanguíneo ABO não é apenas um possível indicador da farmacocinética do FVIII, como demonstrado em estudos anteriores, mas também pode influenciar o fenótipo de sangramento moderado da

hemofilia A. A principal limitação deste estudo é a número reduzido de pacientes com hemofilia A moderada. Portanto, estudos adicionais em uma população maior de pacientes com hemofilia A moderada são necessários para corroborar os presentes resultados. Estudos longitudinais também seriam valiosos para avaliar a evolução dessa relação ao longo do tempo e a resposta a diferentes regimes terapêuticos. A compreensão mais profunda desses mecanismos poderia abrir novas possibilidades para personalização do tratamento, melhorando os resultados para os pacientes com hemofilia A.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Margareth C. Ozelo e toda a equipe do Laboratório de Hemostasia do Hemocentro da UNICAMP; à Universidade Federal do Pará e à agência brasileira de fomento CAPES pela concessão de bolsas ao autor principal.

Referências

- Albáñez, S., Ogiwara, K., Michels, A., Hopman, W., Grabell, J., James, P., & Lillicrap, D. (2016). Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 14(5), 953–963. <https://doi.org/10.1111/jth.13294>
- Ayres, M., Ayres-Junior, F. L., & Ayres, D. L. (2007). *BioEstat 5.0: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas* (5ª ed.). Belém: Sociedade Civil Mamirauá.
- Bowen D. J. (2003). An influence of ABO blood group on the rate of proteolysis of von Willebrand factor by ADAMTS13. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 1(1), 33–40. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00007.x>
- Carcao, M. D., van den Berg, H. M., Ljung, R., Mancuso, M. E., & PedNet and the Rodin Study Group (2013). Correlation between phenotype and genotype in a large unselected cohort of children with severe hemophilia A. *Blood*, 121(19), 3946–S1. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-469403>
- d'Oiron, R., Pipe, S. W., & Jacquemin, M. (2008). Mild/moderate haemophilia A: new insights into molecular mechanisms and inhibitor development. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 14 Suppl 3, 138–146. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01730.x>
- Federici, A. B., Elder, J. H., De Marco, L., Ruggeri, Z. M., & Zimmerman, T. S. (1984). Carbohydrate moiety of von Willebrand factor is not necessary for maintaining multimeric structure and ristocetin cofactor activity but protects from proteolytic degradation. *The Journal of clinical investigation*, 74(6), 2049–2055. <https://doi.org/10.1172/JCI111628>
- Fijnvandraat, K., Peters, M., & ten Cate, J. W. (1995). Inter-individual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels. *British journal of haematology*, 91(2), 474–476. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb05325.x>
- Fischer, K., Pendu, R., van Schooten, C. J., van Dijk, K., Denis, C. V., van den Berg, H. M., & Lenting, P. J. (2009). Models for prediction of factor VIII half-life in severe haemophiliacs: distinct approaches for blood group O and non-O patients. *PloS one*, 4(8), e6745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006745>
- Franchini, M., Mengoli, C., Marano, G., Pupella, S., Mannucci, P. M., & Liumbruno, G. M. (2018). The importance of ABO blood group in pharmacokinetic studies in haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 24(3), e122–e123. <https://doi.org/10.1111/hae.13437>
- Gallinaro, L., Cattini, M. G., Sztukowska, M., Padriani, R., Sartorello, F., Pontara, E., Bertomoro, A., Daidone, V., Pagnan, A., & Casonato, A. (2008). A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood*, 111(7), 3540–3545. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-122945>
- García-Martínez, I., Borràs, N., Martorell, M., Parra, R., Altisent, C., Ramírez, L., Álvarez-Román, M. T., Nuñez, R., Megias-Vericat, J. E., Corrales, I., Alonso, S., & Vidal, F. (2020). Common Genetic Variants in ABO and CLEC4M Modulate the Pharmacokinetics of Recombinant FVIII in Severe Hemophilia A Patients. *Thrombosis and haemostasis*, 120(10), 1395–1406. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714214>
- Gill, J. C., Endres-Brooks, J., Bauer, P. J., Marks, W. J., Jr, & Montgomery, R. R. (1987). The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*, 69(6), 1691–1695.
- Greenwell P. (1997). Blood group antigens: molecules seeking a function?. *Glycoconjugate journal*, 14(2), 159–173. <https://doi.org/10.1023/a:1018581503164>
- Jacquemin, M., De Maeyer, M., D'Oiron, R., Lavend'Homme, R., Peerlinck, K., & Saint-Remy, J. M. (2003). Molecular mechanisms of mild and moderate hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 1(3), 456–463. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00088.x>
- Kano, T., Kondo, K., Hamako, J., Matsushita, F., Sakai, K., & Matsui, T. (2018). Effects of plasma glycosyltransferase on the ABO(H) blood group antigens of human von Willebrand factor. *International journal of hematology*, 108(2), 139–144. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2452-0>
- Kaufman R. J. (1998). Post-translational modifications required for coagulation factor secretion and function. *Thrombosis and haemostasis*, 79(6), 1068–1079.
- Lenting, P. J., VAN Schooten, C. J., & Denis, C. V. (2007). Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 5(7), 1353–1360. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02572.x>
- Lenting, P. J., van Mourik, J. A., & Mertens, K. (1998). The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. *Blood*, 92(11), 3983–3996.

- Lillicrap D. (2008). Extending half-life in coagulation factors: where do we stand?. *Thrombosis research*, 122 Suppl 4, S2–S8. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(08\)70027-6](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(08)70027-6)
- Liumbruno, G. M., & Franchini, M. (2013). Beyond immunohaematology: the role of the ABO blood group in human diseases. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 11(4), 491–499. <https://doi.org/10.2450/2013.0152-13>
- Lunghi, B., Morfini, M., Martinelli, N., Linari, S., Castaman, G., & Bernardi, F. (2022). Combination of CLEC4M rs868875 G-Carriership and ABO O Genotypes May Predict Faster Decay of FVIII Infused in Hemophilia A Patients. *Journal of clinical medicine*, 11(3), 733. <https://doi.org/10.3390/jcm11030733>
- Miller, C. H., Haff, E., Platt, S. J., Rawlins, P., Drews, C. D., Dilley, A. B., & Evatt, B. (2003). Measurement of von Willebrand factor activity: relative effects of ABO blood type and race. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 1(10), 2191–2197. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00367.x>
- O'Donnell, J., & Laffan, M. A. (2001). The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 11(4), 343–351. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3148.2001.00315.x>
- Orstavik, K. H., Magnus, P., Reisner, H., Berg, K., Graham, J. B., & Nance, W. (1985). Factor VIII and factor IX in a twin population. Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *American journal of human genetics*, 37(1), 89–101.
- Preston, A. E., & Barr, A. (1964). The plasma concentration of factor VIII in the normal population. II. The effects of age, sex and blood group. *British Journal of Haematology*, 10, 238–245. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1964.tb00698.x>
- Sodetz, J. M., Paulson, J. C., & McKee, P. A. (1979). Carbohydrate composition and identification of blood group A, B, and H oligosaccharide structures on human Factor VIII/von Willebrand factor. *The Journal of biological chemistry*, 254(21), 10754–10760.
- Souto, J. C., Almasy, L., Muñoz-Díaz, E., Soria, J. M., Borrell, M., Bayén, L., Mateo, J., Madoz, P., Stone, W., Blangero, J., & Fontcuberta, J. (2000). Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(8), 2024–2028. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.8.2024>
- Swystun, L. L., Ogiwara, K., Rawley, O., Brown, C., Georgescu, I., Hopman, W., Labarque, V., Male, C., Thom, K., Blanchette, V. S., Carcao, M. D., & Lillicrap, D. (2019). Genetic determinants of VWF clearance and FVIII binding modify FVIII pharmacokinetics in pediatric hemophilia A patients. *Blood*, 134(11), 880–891. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000190>
- Toassi, R. S. C. & Petry, P. C. (2021). *Metodologia científica aplicada a área de saúde*. Ed. UFRGS.
- van Dijk, K., van der Bom, J. G., Lenting, P. J., de Groot, P. G., Mauser-Bunschoten, E. P., Roosendaal, G., Grobbee, D. E., & van den Berg, H. M. (2005). Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Haematologica*, 90(4), 494–498.
- Vlot, A. J., Mauser-Bunschoten, E. P., Zarkova, A. G., Haan, E., Kruitwagen, C. L., Sixma, J. J., & van den Berg, H. M. (2000). The half-life of infused factor VIII is shorter in hemophiliac patients with blood group O than in those with blood group A. *Thrombosis and haemostasis*, 83(1), 65–69.