**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

Giovanna Di Giacomo

**Análise da associação dos polimorfismos dos genes VKORC1 e CYP2C9
com a dose de varfarina, o controle da anticoagulação e a qualidade de
vida em indivíduos com histórico de trombose**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutora em Ciências

Programa: Distúrbios do Crescimento Celular,
Hemodinâmicos e da Hemostasia
Orientador: Prof. Dr. Sérgio Paulo Bydlowski

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2020**

Giovanna Di Giacomo

**Análise da associação dos polimorfismos dos genes VKORC1 e CYP2C9
com a dose de varfarina, o controle da anticoagulação e a qualidade de
vida em indivíduos com histórico de trombose**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutora em Ciências

Programa: Distúrbios do Crescimento Celular,
Hemodinâmicos e da Hemostasia
Orientador: Prof. Dr. Sérgio Paulo Bydlowski

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Di Giacomo, Giovanna

Análise da associação dos polimorfismos dos genes VKORC1 e CYP2C9 com a dose de varfarina, o controle da anticoagulação e a qualidade de vida em indivíduos com histórico de trombose / Giovanna Di Giacomo. -- São Paulo, 2020.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia.

Orientador: Sérgio Paulo Bydlowski.

Descritores: 1.Varfarina 2.Trombose 3.Síndrome antifosfolípide 4.Trombose venosa 5.Fator de von Willebrand 6.Coefficiente internacional normatizado

USP/FM/DBD-157/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

À minha família:

∞ Meus pais, Ricardo e Regina, meu exemplo nos mais belos valores da vida. Meu

alicerce, meu maior amor, meu porto mais que seguro, meu caminho.

∞ Meu irmão, Fernando, meu primeiro amigo da vida que sempre zelou por mim.

∞ Minha cunhada, Livia, a irmãzinha que eu sempre quis e a vida me presenteou.

∞ Meu sobrinho, João Pedro, com um singelo olhar me desperta um imenso amor.

∞ Meu amor, Murilo, meu namorado, meu melhor amigo, meu maior incentivador,

meu companheiro de aventuras e da vida toda. Meu amor infinito.

∞ Meus filhotes de quatro patas, Patrick (em memória), Pérola, Pandora e Queen.

∞ Meus anjos (em memória), vó Carol, minha “xuxuca”, Ana Carolina, minha irmã,

que lá do céu, junto à Deus, olham por mim.

A vocês dedico todo amor em cada passo dado durante meu doutorado.

A vocês que amo sem fim e para sempre!

AGRADECIMENTOS

À Deus, minha fé que foi força, esperança e proteção.

Ao meu orientador, Dr. Sérgio Bydlowski, pela oportunidade e confiança em mim desde os primeiros passos no doutorado, por toda orientação em ideias e projetos.

À equipe do antigo LIM-31, que em 8 anos de casa tantos passaram deixando um pouquinho de si. Sou muito grata a Denise Chaves pelos ensinamentos em biologia molecular, por todo auxílio em meus experimentos, pelas risadas e pelo carinho. As minhas meninas queridas Nati, Mari, Tati, Ritinha, Jé, Bia, Naná, obrigada por todas as conversas e conselhos, choros e gargalhadas.

À equipe do laboratório de Imunopatologia coordenado pela Dra Juliana Pereira, que me permitiu a realização de alguns experimentos durante a mudança do nosso laboratório. Agradeço imensamente ao Dr. Hebert pelo auxílio na fase final das minhas PCRs, pela paciência dedicada a mim e aos meus experimentos.

Ao LIM-19, que foi nossa nova casa nos meus últimos meses de doutorado, toda a equipe foi gentil e acolhedora. E ao nosso novo grupo de pesquisa os “novos LIM-19”, Léo, Pri, Débora, Fábio, Juliana e Cadiele. Meu agradecimento especial a Cadi, que me deu tanto auxílio na estatística, aguentou horas em frente SPSS e muitos áudios no *WhatsApp*.

Ao Dr. Ivan Benaduce Casella, por ceder e autorizar minha entrada e coleta no ambulatório de cirurgia vascular do HCFMUSP. Ao Dr. Walter Campos Jr. e residentes sempre dispostos a ajudar. Toda a equipe de enfermagem e principalmente senhor Osmar e Gerson por toda ajuda e carinho. Agradeço também a toda a equipe do ambulatório de reumatologia do HCFMUSP pela colaboração nas coletas dos questionários.

A Dra. Tania Rubia Flores da Rocha e a toda a equipe do laboratório de hemostasia do serviço de Hematologia do HCFMUSP, que me cedeu espaço para realização de alguns experimentos. Além disso me deu a oportunidade de participar da rotina da hemostasia e me possibilitou experiências e aprendizados engrandecedores.

Aos pacientes, meu enorme agradecimento, pela paciência e disponibilidade. Pelos ensinamentos que sem saber, vocês me proporcionaram. Pela força e vontade de viver que vocês demonstraram. Sem vocês esse trabalho e esse sonho realizado não existiriam.

Aos meus pais, que por toda minha vida prezaram pela minha educação, sempre fazendo o melhor, o possível e o impossível para que eu chegasse aonde eu queria. Por ser minha base e abrigo em absolutamente todos os momentos. A toda minha família, de sangue e do coração que sempre torcem e vibram com minhas conquistas.

Ao meu amor, Murilo, pelos incansáveis conselhos, carinho e muita paciência com a finalização do meu doutorado. Por me centrar quando eu me perdia em meus próprios pensamentos, você foi e sempre será meu aconchego e minha luz.

A minha querida e amada Rô, Dra. Rosangela de Paula Silva Soares, me perco nas palavras tentando encaixá-las para te agradecer. São quase 8 anos que você me incentiva e me motiva a crescer e chegar onde eu realmente quero. Você, sem dúvida, foi minha força de todos os dias dentro do laboratório, minha conselheira de tese e da vida. Não sou capaz de retribuir todo carinho e toda ajuda que você dedicou a essa tese, que seria egoísmo dizer que é só minha. Sou grata e muito feliz por ter você em minha vida.

À minha amiga Dani, Me. Daniela Flosi Valadares, você foi minha alegria e ânimo para seguir todos os dias. Foram incansáveis conselhos, áudios infinitos, choros, almoços, comemorações, lanchinhos, “uns trem aqui e acolá”. Sem você seria extremamente difícil e sem graça. Minha gratidão eterna à minha afilhadinha muito amada.

A minha querida psicóloga, Ligia, por cada segundo do seu trabalho, dos quais são preciosos para mim.

Às minhas amigas, Nati, Thay, Bá, Thaís, Grazi, Isa e todos os meus amigos que cederam seus ouvidos, o ombro para chorar, e todo o apoio que me dedicaram. Todos os momentos de descontração foram essenciais para que eu recarregasse minha bateria e seguir em frente.

A todos que por mim passaram e deixaram um pouco de si, agradeço de todo
meu coração. Obrigada!

“...Se a cruz pesada for, Cristo estará contigo, o mundo pode até fazer você chorar, mas Deus te quer sorrindo...”

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia De A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

RESUMO.....	14
ABSTRACT	15
1 INTRODUÇÃO	18
1.1 Coagulação sanguínea	19
1.2 Trombose	21
1.3 Anticoagulação oral.....	24
1.3.1 Varfarina	25
1.4 Qualidade de vida relacionada à saúde	31
2 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo primário	34
2.2 Objetivos secundários	34
3 METODOLOGIA	35
3.1 Casuística	36
3.2 Dados de prontuário médico	37
3.3 Qualidade de vida relacionada à saúde	37
3.4 Procedimento laboratoriais	38
3.4.1 Amostras.....	38
3.4.2 Reagentes	38
3.4.3 Purificação e quantificação do DNA genômico	39
3.4.4 Estudo dos polimorfismos dos genes VKORC1 e CYP2C9.....	39
3.4.5 Determinação do antígeno e atividade do fator de von Willebrand...	42
3.5 Aspectos éticos	42
3.6 Análise estatística	42
4 RESULTADOS	44

4.1 Frequência dos polimorfismos c.430C>T e c.449G>A (CYP2C9) e c.1173C>T e c.1639G>A (VKORC1) em uma amostra da população brasileira de São Paulo	47
4.2 Associação dos polimorfismos 430C>T e 449G>A (CYP2C9) 1173C>T e 1639G>A (VKORC1) com a dose de varfarina semanal e as flutuações da INR.....	49
4.3 Determinação plasmática da proteína fator de von Willebrand (FVW:Ag) e atividade (FVW:CB)	59
4.4 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) – Questionário	62
Short-form 36 (<i>SF-36</i>)	62
5 DISCUSSÃO	73
6 CONCLUSÕES	87
7 ANEXOS	90
8 REFERÊNCIAS.....	107
APÊNDICES.....	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAF	Anticorpo antifosfolípide
ACL	Anticardiolipina
AL	Anticoagulante lúpico
Anti- β 2-GPI	Anti - β 2-glicoproteína 1
AVK	Antagonista da vitamina K
CYP	Citocromo P450
CYP2C9	Citocromo P450 família 2 subfamília C membro 9
dl	decilitro
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNTP	Desoxirribonucleotídeos fosfatados
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FT	Fator tecidual
FVa	Fator V ativado
FVW	Fator de von Willebrand
FVW:Ag	Fator de von Willebrand Antígeno
FVW:CB	Fator de von Willebrand <i>collagen binding</i>
FXa	Fator X ativado
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HM	Homozigoto
HT	Heterozigoto
ID	Identificação
ISI	Índice de sensibilidade internacional
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
kb	quilobase
LIM19	Laboratório de investigação médica 19

Máx.	Máximo
Mg	Miligramas
Mín.	Mínimo
pb	Pares de base
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PM	Peso molecular
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
SAF	Síndrome antifosfolípide
SAFP	Síndrome antifosfolípide primária
SAFS	Síndrome antifosfolípide secundária
SBACV	Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
Sem.	Semana
SF-36	<i>Short form health survey - 36</i>
SNP	<i>Single Nucleotide polymorphism</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TP	Tempo de protrombina
TVP	Trombose venosa profunda
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
VKOR	Vitamina K epóxido-redutase
VKORC1	Complexo de vitamina K epóxido-redutase 1, subunidade 1
UI	Unidades internacionais

RESUMO

Di Giacomo G. *Análise da associação dos polimorfismos dos genes VKORC1 e CYP2C9 com a dose de varfarina, o controle da anticoagulação e a qualidade de vida em indivíduos com histórico de trombose* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: Eventos trombóticos podem ser ocasionados devido a disfunções endoteliais, sendo esta estudada por biomarcadores, como o fator de von Willebrand (FVW). Indivíduos com histórico de trombose são tratados com anticoagulantes orais, como a varfarina, mundialmente utilizada. Devido a variabilidade na dosagem deste fármaco, foi estabelecido um controle rigoroso realizado por meio da razão normalizada internacional (INR). Doenças trombóticas bem como mudanças de hábito referente ao tratamento influenciam a qualidade de vida dos pacientes. Polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs) são responsáveis por aproximadamente 50% da variabilidade na dosagem de varfarina. Baseado nisso, a proposta do estudo foi verificar a distribuição dos SNPs: c.1173C>T e c.1639G>A do gene VKORC1 e c.430C>T e c.449G>A do gene CYP2C9 e a associação destes com a dose de varfarina e as flutuações da INR em uma população brasileira. Além de avaliar o FVW antígeno (FVW:Ag), atividade (FVW:CB) e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e a possível relação desta variável frente ao tratamento com varfarina. **METODOLOGIA:** Foram incluídos três grupos de indivíduos: controle, síndrome antifosfolípide primária (SAFP) e trombose venosa profunda (TVP). Características gerais, dados laboratoriais e clínicos foram coletadas do prontuário e/ou entrevista ao paciente. A genotipagem foi realizada por PCR-RFLP e as determinações do FVW:Ag e FVW:CB por ELISA. A QVRS foi mensurada pelo questionário SF-36. **RESULTADOS:** A distribuição genotípica na população estudada dos SNPs c.430C>T, c.449G>A, c.1173C>T e c.1639G>A foram, respectivamente: 80% 430CC, 19% 430 CT e 1% 430TT; 97% 449GG, 3% 449GA; 12% 1173CC, 73% 1173CT, 15% 1173TT; 38% 1639GG, 46% 1639GA, 16% 1639AA. No grupo tratamento, indivíduos 1639GG (VKORC1) utilizam doses maiores de varfarina semanal comparado a 1639GA e 1639AA ($p<0,001$), isso se mantém quando analisamos indivíduos que estavam dentro de sua faixa terapêutica no dia da coleta ($p=0,013$). No grupo tratamento, indivíduos com o alelo mutado 430T tem uma chance de até 38% de apresentar menor flutuação da INR ($p=0,045$; OR=0,382; IC 0,147-0,994). FVW:Ag, FVW:CB e a razão entre eles apresentou valores mais baixos no grupo SAFP ($p<0,001$). A QVRS no grupo SAFP e TVP menores escores quando comparada ao grupo controle ($p<0,001$). No grupo tratamento verificamos escore maior no domínio estado geral de saúde ($p=0,050$) para indivíduos com menor flutuação e o mesmo foi verificado no grupo SAFP para o domínio capacidade funcional ($p=0,030$). **CONCLUSÕES:** A presença dos SNP c.1639G>A e c.1173C>T (VKORC1) estão associados a uma maior sensibilidade à varfarina. Nos indivíduos com histórico de trombose, observamos que o SNP c.430C>T (CYP2C9) demonstrou proteção sobre as flutuações da INR, ou seja, indivíduos que apresentam alelo mutado flutuam menos, e nos portadores de SAFP foi o SNP c.1639G>A que demonstrou essa

proteção. Indivíduos com histórico de trombose apresentam pior QVRS quando comparada a indivíduos sem histórico de trombose, principalmente nos indivíduos com maior flutuação da INR. Quanto ao FVW, antígeno, atividade e razão apresentaram-se diminuídas nos portadores de SAFP. Com isso, evidenciamos dois pontos: a necessidade de cada população ter seus dados de distribuição genotípica dos principais SNPs que influenciam a dosagem de varfarina e sua manutenção e, a necessidade de mais estudos quanto a relação da varfarina e QVRS.

Descritores: Varfarina; Trombose; Síndrome antifosfolípide; Trombose venosa; Fator de von Willebrand; Coeficiente internacional normatizado.

ABSTRACT

Di Giacomo G. *Analysis of association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with the warfarin dose, anticoagulation control and quality of life in individuals with a history of thrombosis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

BACKGROUND: It is known that thrombotic events can be caused due to endothelial dysfunction, which are studied by biomarkers, such as von Willebrand factor (VWF). Individuals with history of thrombosis are mostly treated with oral anticoagulants, like warfarin, which is worldwide used. Due to the huge variability in the dosage of this drug, a strict control has been established by international normalized ratio (INR). Thrombotic diseases as well as changes in treatment-related habits influence patients' quality of life. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are responsible for approximately 50% of the variability in warfarin dosage. Based on this, the purpose of the study was to verify the distribution of SNPs c.1173C>T and c.1639G>A of the VKORC1 gene (warfarin target) and c.430C>T and c.449G>A of the CYP2C9 gene (enzyme metabolizing warfarin) and their association with warfarin dose and INR fluctuation in a Brazilian population. In addition to assess the antigen of VWF (VWF:Ag) and activity (VWF:CB). Besides the health-related quality of life (HRQoL) and the possible relationship of this variable with warfarin treatment.

METHODS: Three groups of individuals were included: control, primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and deep vein thrombosis (DVT). General characteristics, laboratory and clinical data were collected from medical records and/or patient interviews. Genotyping was performed using PCR-RFLP and the determinations of VWF:Ag and VWF:CB were performed by ELISA. HRQoL was measured using the SF-36 questionnaire. **RESULTS:** The genotype distribution of the SNPs c.430C>T, c.449G>A, c.1173C>T and c.1639G>A were, respectively: 80% 430CC, 19% 430CT and 1% 430TT; 97% 449GG, 3% 449GA; 12% 1173CC, 73% 1173CT, 15% 1173TT; 38% 1639GG, 46% 1639GA, 16% 1639AA. In the treatment group, 1639GG (VKORC1) individuals use higher weekly doses of warfarin compared to 1639GA and 1639AA ($p<0.001$), this is maintained when we analyzed individuals who were within their therapeutic range on the blood collection day ($p=0.013$). In the treatment group, individuals with the 430T mutated allele have up to a 38% chance of showing less fluctuation in INR ($p=0.045$; OR=0.382; CI 0.147-0.994). VWF:Ag, VWF:CB and the ratio between them showed lower values in the PAPS group ($p<0.001$). HRQoL in PAPS and DVT group was impaired when compared to the control group ($p<0.001$). In the treatment group, we found a higher score in the general health domain ($p=0.050$) for individuals with less fluctuation and the same was verified in the PAPS group for the functional capacity domain ($p=0.030$). **CONCLUSIONS:** The presence of SNPs c.1639G>A and c.1173C>T (VKORC1) are associated with a sensitivity to warfarin. In individuals with a history of thrombosis, we observed that the SNP c.430C>T (CYP2C9)

demonstrated protection against fluctuations in INR and in patients with SAFP the SNP o c.1639G>A which demonstrated protection. Individuals with a history of thrombosis have worse HRQoL when compared to individuals without a history of thrombosis, especially in individuals with greater INR fluctuation. Through the level of education, we can infer that knowledge can impact anticoagulant therapy with warfarin. As for VWF, antigen, activity and ratio were reduced in patients with PAPS. Thus, we believe that each population should have its genotype distribution data of the main SNPs that influence warfarin dosage and maintenance. Further studies are needed regarding the relationship of warfarin to HRQoL.

Descriptors: Warfarin; Thrombosis; Antiphospholipid syndrome; Venous thrombosis; Von Willebrand factor; International normalized ratio.

Na ocorrência de uma lesão vascular, são necessários diversos mecanismos para contenção da perda sanguínea, entre eles: constrição vascular, formação de tampão plaquetário, formação do coágulo e eventual formação de fibrina para fechamento permanente da lesão vascular.^(1, 2) Dá-se o nome de hemostasia a este processo fisiológico de prevenção da perda sanguínea. Distúrbios hemostáticos podem resultar em sangramento (hemorragia) ou na formação de coágulos sanguíneos (trombose).^(1, 3)

1.1 Coagulação sanguínea

A coagulação sanguínea é composta por uma série de reações químicas que convertem pró-enzimas em enzimas denominadas fatores da coagulação, que são numerados de I a XIII. Esses fatores são ativados em consequência da ativação do endotélio e culmina na formação do agregado estável de plaquetas.⁽⁴⁾

O endotélio vascular é um tecido altamente especializado que regula a homeostase vascular. Suas funções básicas consistem na regulação: do tônus vascular, da adesão de leucócitos, do crescimento das células musculares lisas e da agregação plaquetária. O endotélio tem como papel fisiológico proteger o vaso sanguíneo por meio de estímulos fisiológicos, como o *shear stress*, movimento exercido pelo fluxo sanguíneo sobre as células endoteliais, resultando na síntese basal de óxido nítrico, elemento que mantém o vaso sanguíneo em um estado de vasodilatação constante.⁽⁵⁾

Atualmente a coagulação é considerada como um sistema multifacetado em que participam componentes celulares e moleculares. Esse modelo é

dividido em três etapas denominadas iniciação, amplificação e propagação (figura 1).⁽⁶⁾

Figura 1 – Esquema do modelo atual da coagulação sanguínea. Números romanos: fatores da coagulação; Números romanos seguidos da letra “a”: fatores da coagulação ativados; FT: Fator tecidual; FVW: fator de von Willebrand. Fonte: modificado de HOFFMAN, 2003.⁽⁶⁾

A fase de iniciação ocorre quando uma lesão na parede do vaso sanguíneo expõe o fator tecidual (FT) ao plasma sanguíneo e culmina na formação do complexo protrombinase (FVa/FXa).^(6, 7) A amplificação é a fase na qual a lesão vascular permite a adesão plaquetária à matriz extravascular. Essa adesão plaquetária ao colágeno subendotelial é mediada pela glicoproteína Ia/IIa e pelo fator de von Willebrand (FVW), que serve de ponte entre as plaquetas e as fibras de colágeno. As plaquetas ativadas liberam FVW e, uma vez ativadas, plaquetas e cofatores V e VIII permanecem ligados, assim inicia-se a fase de propagação, caracterizada por um aumento na geração de trombina com posterior formação de um coágulo estável de fibrina.^(6, 7)

A partir da lesão ao endotélio, a coagulação pode ser largamente amplificada, perdendo o equilíbrio hemostático. A atividade coagulante excede a anticoagulante e fibrinolítica dando início a formação de um trombo.⁽⁸⁾

1.2 Trombose

A trombose ocorre quando a cascata da coagulação é desencadeada levando à formação de um coágulo (neste caso, denominado trombo) que pode impedir o fluxo sanguíneo dentro do vaso, podendo levar a isquemia e morte tecidual.⁽³⁾ A trombose é reconhecida e estudada há mais de 150 anos, ocupando lugar de destaque na evolução de inúmeras doenças como a doença arterial coronariana, a trombose venosa profunda (TVP) e a síndrome antifosfolípide (SAF).⁽⁷⁾

Em 1856, Virchow postulou que a lesão ao endotélio, as alterações no fluxo sanguíneo (estase ou turbulência) e a hipercoagulabilidade do sangue são as principais causas da formação do trombo, teoria que permanece aceita até os dias de hoje **(figura 2)**.⁽⁷⁾

Figura 2. Tríade de Virchow. Lesão das células endoteliais podem alterar o fluxo sanguíneo local e afetar a coagulabilidade. O fluxo de sangue anormal pode causar lesões endoteliais. Esses fatores podem promover trombose de forma independente ou combinada.

São considerados três tipos de trombo: hemostático, arterial e venoso, o primeiro é fisiológico e os outros patológicos.^(9, 10) O trombo arterial é rico em plaquetas e se forma ao redor de placas ateroscleróticas, já o venoso é rico em fibrina e hemácias.⁽¹¹⁾ A trombose torna-se um evento crítico tanto nas doenças arteriais, associada ao infarto do miocárdio e ao acidente vascular cerebral, quanto a doenças venosas, associada ao tromboembolismo venoso e a TVP.⁽¹²⁾

Considera-se a lesão ao endotélio vascular umas das causas mais frequentes de indução a trombose, visto que, a fluidez do fluxo sanguíneo é dependente da integridade funcional e estrutural do endotélio. As lesões endoteliais que culminam em ativação plaquetária são a base da formação do trombo.^(13, 14) Lesões endoteliais podem ser causadas por exemplo por aterosclerose e traumas mecânicos dando início à trombose a partir da exposição de FVW e FT.⁽¹⁵⁾ Entretanto, inflamação e outros estímulos nocivos

como o aumento de lípides plasmáticos, neoplasia, anticorpos antifosfolípidos (AAF) – sendo eles anticardiolipina (ACL), anticoagulante lúpico (AL) e anti β 2-glicoproteína I (anti- β 2- GPI) – promovem trombose por sua ligação às membranas das plaquetas, células endoteliais e monócitos.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

Existem diversos elementos envolvidos na ativação endotelial, consequentemente, diferentes maneiras de investigá-la. Atualmente a disfunção endotelial vem sendo estudada por diversos métodos, seja *in vitro*, através da cultura de células endoteliais ou *in vivo*, através de biomarcadores como as selectinas, a endotelina, o fator de crescimento do endotélio vascular, a trombomodulina e o FVW.^(18, 19) Lesões endoteliais também estão sendo diagnosticadas utilizando método de reatividade vascular por ultrassonografia.⁽²⁰⁾ Entre as opções disponíveis o FVW destaca-se como um biomarcador clássico para investigação de disfunção endotelial.^(20, 21)

O FVW é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular sintetizada por células endoteliais e por megacariócitos. Esta glicoproteína é encontrada no plasma sanguíneo, nos grânulos alfa de plaquetas e no tecido conjuntivo subendotelial.⁽²²⁾ O FVW está envolvido na hemostasia primária, mediando adesão e agregação plaquetária em resposta a ativação endotelial, e no processo de coagulação como transportador do fator VIII.^(23, 24)

Doenças associadas à ocorrência de eventos trombóticos como a TVP caracteriza-se pela formação de trombos em veias profundas, com obstrução parcial ou oclusão do vaso, sendo mais comum nos membros inferiores em 80 a 95% dos casos.⁽²⁵⁾ A TVP pode ser classificada em não provocadas, quando não está associada a um risco ambiental como idade avançada e trombofilia hereditária. E pode ser provocada, quando é causada por um fator de risco

ambiental ou adquirido como a obesidade, o câncer, repouso prolongado, terapia com estrogênio, entre outros.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Outra doença associada à eventos trombóticos é a SAF; sua fisiopatologia está ligada à presença de anticorpos antifosfolípides (AAF). A SAF é uma doença autoimune adquirida caracterizada pela hipercoagulabilidade, aumentando o risco de trombozes arteriais e/ou venosas, perdas gestacionais e trombocitopenia associada à presença de AAF.⁽²⁹⁻³¹⁾ Esta síndrome acomete principalmente o sexo feminino (80%) e ocorre comumente em jovens e adultos de meia idade; porém, pode manifestar-se em crianças e idosos.^(32, 33) A SAF pode ser idiopática (primária, SAFP) ou em associação a uma doença previamente existente, principalmente lúpus eritematoso sistêmico (secundária, SAFS).^(30, 32, 34) Estudos recentes mostram que a disfunção endotelial pode estar relacionada à fisiopatologia da TVP e SAF.^(35, 36)

O tratamento dos pacientes com episódios agudos de trombose geralmente é feito terapia combinada de heparina de baixo peso molecular e anticoagulante oral, com controle do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) até se obter um aumento do tempo de coagulação de 1,5 a 2 vezes. Controlado o episódio agudo, o tratamento é continuado apenas com a anticoagulação oral.^(25, 37)

1.3 Anticoagulação oral

O tratamento e prevenção da trombose em indivíduos diagnosticados com TVP ou SAF, em sua maioria, são realizados por meio de anticoagulação

oral. É comum a prescrição de antagonistas da vitamina K (AVK), denominados agentes cumarínicos, derivados da cumarina, uma lactona presente em diversos vegetais. Entre os cumarínicos utilizados atualmente, destaca-se a varfarina.⁽³⁸⁾

1.3.1 Varfarina

No início dos anos 1950, a varfarina teve destaque e se mostrou um fármaco relativamente seguro na prevenção de trombozes.⁽³⁹⁾ Foi aprovada para uso como medicamento em 1954 e manteve-se popular desde então, sendo um fármaco anticoagulante amplamente prescrito.^(39, 40)

A varfarina é completamente absorvida por via oral e sua ação está relacionada ao ciclo da vitamina K por conta da semelhança química destas substâncias.⁽⁴¹⁾ A varfarina é transportada no plasma pela ligação à albumina.⁽⁴²⁾ A porção denominada hidroquinona da vitamina K é responsável pela ativação indireta de diversos fatores da coagulação (VII, IX e X proteína C e S, pró-trombina).^(39, 43) A varfarina inibe a ação do complexo de vitamina K epóxido-redutase (VKOR); desta forma, evita a recirculação da forma reduzida da vitamina K, sua forma ativa (**figura 3**).^(44, 45)

Figura 3 – Metabolismo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina. Números romanos: Fatores da coagulação

Um carbono assimétrico localizado na posição 9 concede à varfarina duas formas enantioméricas: S-varfarina e R-varfarina. A administração deste fármaco é feita com a mistura racêmica dos dois enantiômeros, sendo a S-varfarina responsável pelo maior efeito terapêutico.^(46, 47)

A principal biotransformação da varfarina é catalisada por enzimas do citocromo P450 (CYP).^(38, 48) A enzima CYP2C9 (citocromo P450, família 2, subfamília C, membro 9) é a predominante na metabolização do enantiômero S, realizando a biotransformação de aproximadamente 78-95% de S-varfarina da concentração terapêutica. A CYP2C9 converte o fármaco em um metabólito menos ativo ou inativo. Em contrapartida, a R-varfarina é metabolizada em maior parte pelas enzimas hepáticas CYP1A2 e CYP3A4.^(49, 50)

O tempo para maior concentração plasmática de varfarina é de 4 horas, sendo sua meia-vida média de 40 horas, variando entre 25 e 60 horas; a duração de ação é de 2 a 5 dias. Tendo em vista que a meia-vida de alguns fatores da coagulação é longa, como por exemplo a da trombina que é de 59 horas, o efeito antitrombótico pleno só é atingido após alguns dias do início da terapia. O grande intervalo na meia-vida da varfarina está relacionado com fatores que interferem em sua farmacocinética.^(42, 51)

1.3.1.1 Elementos que interferem na farmacologia da varfarina

Estudos demonstram que existe uma grande variação interindividual na dosagem da varfarina, bem como no tempo de protrombina.^(48, 52) Destacam-se como potentes interferentes na resposta à varfarina: fatores nutricionais, interações medicamentosas e fatores genéticos.⁽³⁹⁾

Fatores nutricionais: ingestão de vitamina K

Por se tratar de um AVK, a varfarina é susceptível a alterações farmacodinâmicas relacionadas à ingestão de vitamina K. A vitamina K é encontrada em maior quantidade em folhas verdes escuras (espinafre, couve), legumes (brócolis, beterraba), óleos vegetais (soja, girassol) e frutas (açaí, banana, kiwi).^(38, 39)

O aumento da ingestão de vitamina K está ligado à redução do efeito anticoagulante da varfarina, deixando o paciente suscetível a um evento trombótico. A ingestão reduzida de vitamina K na dieta pode potencializar o

efeito da varfarina, deixando o paciente suscetível a um evento hemorrágico.^(38, 39)

Interações medicamentosas

Estudos mostram que drogas como omeprazol, estatinas e antidepressivos, influenciam na farmacodinâmica e farmacocinética da varfarina por inibir sua síntese ou aumentar a depuração de fatores da coagulação dependentes de vitamina K.^(39, 42, 53)

Interações que influenciam a farmacocinética da varfarina estão relacionadas com alterações na: absorção, diminuindo o efeito anticoagulante; no metabolismo, seja por indução da isoenzima CYP2C9, aumentando a depuração da varfarina (reduzindo a anticoagulação), seja por inibição enzimática (aumentando o efeito anticoagulante); no transporte, competindo à ligação com a albumina plasmática.^(39, 42)

Interações modificadoras da farmacodinâmica da varfarina estão relacionadas ao sinergismo, comprometendo a hemostasia e diminuição na síntese de fatores da coagulação e ao antagonismo competitivo com a vitamina K.⁽⁴¹⁾

Variações genéticas

Estima-se que até 15% dos pacientes apresentam complicações hemorrágicas e 1% destes vão à óbito.⁽⁵⁴⁾ Dentre os fatores que podem interferir no metabolismo da anticoagulação com varfarina, destacam-se

mudanças pontuais no DNA (ácido desoxirribonucleico) denominadas polimorfismos de nucleotídeo único (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*).⁽⁵⁵⁾

Portanto, apesar da idade, peso, alimentação e interações medicamentosas que somam aproximadamente 20% da variabilidade na dosagem da varfarina, a variação alélica para os genes CYP2C9 e VKORC1 representam aproximadamente 40% dessa variabilidade⁽⁵⁰⁾.

Sabe-se que a ocorrência de SNPs localizados no gene do citocromo P450 (CYP2C9), localizado no cromossomo 10q23.33, alteram a ação catalisadora da enzima, diminuindo seu tempo de ação em até 80%. Sendo assim, indivíduos que apresentam o alelo mutado, correm risco de sangramento, necessitando de doses mais baixas de varfarina por metabolizarem mais lentamente este fármaco.⁽⁵⁰⁾ Já foram vistos mais de oito SNPs no gene da CYP2C9 relacionados ao metabolismo da varfarina, entre eles os mais comuns são CYP2C9*2 e CYP2C9*3, principalmente em caucasianos.⁽⁵⁶⁾ Entretanto, em termos populacionais, o alelo oito (CYP2C9*8), ainda pouco estudado, parece ser mais frequente em descendentes africanos.^(57, 58)

A população brasileira é miscigenada, ou seja, resultado da mistura de europeus, africanos e ameríndios durante um período de cinco séculos.⁽⁵⁹⁾ Estudos demonstraram uma variação na distribuição da frequência dos alelos da CYP2C9 em grupos de brasileiros caucasianos e negros.^(60, 61)

Sendo o complexo VKORC o alvo terapêutico da varfarina, SNPs no gene do complexo de vitamina K epóxido-redutase 1, subunidade 1 (VKORC1), localizado no cromossomo 16p11.2, podem estar relacionados a uma maior

sensibilidade à varfarina e raramente à resistência farmacodinâmica.^(55, 62) Mutações neste gene modificam o sítio de ligação do fator de transcrição, diminuindo expressão gênica e, conseqüentemente, a atividade enzimática.⁽⁵⁰⁾ Os SNPs são responsáveis por 30% da variabilidade interindividual na dose de varfarina, dentre eles, os mais comuns estão o c.1173C>T e c.1639G>A em que indivíduos apresentando o alelo mutado podem necessitar de doses mais baixas de varfarina.^(63, 64)

1.3.1.2 Controle da anticoagulação

Na prática clínica existe uma problemática em equilibrar a prevenção dos eventos trombóticos e o risco de complicações hemorrágicas. Diante do conhecimento da variação interindividual na dosagem da varfarina e seus principais interferentes, há necessidade de fazer o controle da anticoagulação. Este controle é feito por meio do monitoramento da razão normalizada internacional (*International normalized ratio* – INR), calculada através da razão entre Tempo de Protrombina (TP) do paciente e TP do controle (*pool* de plasma de indivíduo que não está em uso de anticoagulação) elevado ao Índice de Sensibilidade Internacional (ISI). O ISI é determinado por cada fabricante para o seu respectivo reagente.⁽⁶⁵⁾

De acordo com a Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) e com a quarta edição das diretrizes em anticoagulação oral atualizada em 2017, preconiza-se que a INR esteja entre 2,0 e 3,0, para pacientes que já apresentaram evento venoso e 3,0 e 4,0 para portadores de SAF, podendo existir variações individuais que são estabelecidas de acordo

com o acompanhamento clínico dos pacientes.⁽⁶⁶⁾ Sendo assim, níveis abaixo do alvo terapêutico preconizado podem não estar protegendo os pacientes de novos episódios de trombose, em contrapartida, níveis da INR maiores podem culminar em eventos hemorrágicos.^(45, 67)

Justifica-se então que o monitoramento do tratamento com varfarina é indispensável, já que muitos fatores podem influenciar sua dosagem, impactando no valor da INR e consequentemente interferindo na qualidade de vida relacionada à saúde destes indivíduos.⁽⁴⁵⁾

1.4 Qualidade de vida relacionada à saúde

Alguns fatores associados ao tratamento de doenças trombóticas como o controle da INR, a adesão e acesso aos medicamentos, a dieta controlada, podem ter grande influência sobre qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) do paciente.⁽⁶⁸⁾ De acordo com a literatura mensurar a saúde geral, a vitalidade, a energia, a fadiga e também a vida social de pacientes com doenças crônicas torna-se mais significativo do que parâmetros clínicos e laboratoriais isolados para guiar o tratamento.^(69, 70)

É possível investigar a QVRS tanto de indivíduos saudáveis, quanto dos pacientes em uso da anticoagulação oral através do questionário *Short Form Health Survey – 36 (SF-36)*, que avalia tanto os aspectos negativos como doenças e enfermidades, assim como os aspectos positivos, como o bem-estar. Tal questionário foi também traduzido e validado para língua portuguesa.⁽⁷⁰⁾

A frequência de alguns SNPs que influenciam as dosagens de varfarina,

principalmente o c.449G>A (CYP2C9*8) e c.1173C>T (VKORC1), é pouco explorada na população brasileira, refletindo uma literatura reduzida. Além disso, são escassos estudos de associação destes SNPs com as flutuações da INR nos indivíduos em tratamento contínuo com varfarina. Diante deste cenário, consideramos importante estudar a influência de SNPs no tratamento com anticoagulação oral, bem como seu impacto na qualidade de vida relacionada à saúde de indivíduos com histórico de trombose.

2.1 Objetivo primário

Verificar a frequência dos polimorfismos genéticos c.1173C>T e c.1639G>A do gene VKORC1 e c.430C>T e c.449G>A do gene CYP2C9 em uma população brasileira do estado de São Paulo e investigar a associação destes polimorfismos com a dose de varfarina utilizada pelos pacientes com histórico de trombose (SAFP e TVP) e suas flutuações da INR.

2.2 Objetivos secundários

- Realizar a determinação plasmática do fator de von Willebrand antígeno (FVW:Ag) e atividade (FVW:CB) nos indivíduos que tiveram evento trombótico;
- Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde dos indivíduos com SAFR e TVP em relação a uma população brasileira sem histórico de trombose e investigar possível associação desta variável com as flutuações da INR;
- Investigar se o grau de escolaridade está relacionado às flutuações da INR;

3.1 Casuística

Foram incluídos no estudo três grupos de indivíduos: um grupo de indivíduos sem histórico de trombose, considerado como grupo controle, portadores da síndrome antifosfolípide primária (SAFP) e indivíduos que tiveram evento de trombose venosa profunda provocada (TVP). SAFP e TVP considerados como grupo tratamento.

Grupo sem histórico de trombose:

Controle: Composto por indivíduos considerados saudáveis, doadores de sangue da Fundação Pró-sangue – Hemocentro de São Paulo, localizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Foram incluídos indivíduos aptos para doação de sangue e sem uso de medicamentos (apêndice A).

Grupo com histórico de trombose (tratamento):

SAFP: composto por pacientes que fazem acompanhamento no ambulatório do departamento de Reumatologia do HCFMUSP. Foram incluídos pacientes diagnosticado com SAFP em estado crônico, de acordo com os critérios de Sydney⁽⁷¹⁾, e em tratamento com varfarina. Não foram incluídos pacientes durante o evento trombótico agudo ou hemorrágico, portadores de doença hepática, sepse, diabetes e neoplasias.

TVP: Composto por pacientes que fazem acompanhamento no ambulatório do departamento de Cirurgia Vascular do HCFMUSP. Foram incluídos pacientes diagnosticados com TVP que apresentaram evento trombótico entre 6 e 24 meses do dia da coleta e estar em tratamento com varfarina. Não foram incluídos pacientes durante o evento trombótico agudo ou hemorrágico,

portadores de doença hepática, sepse, diabetes e neoplasias.

3.2 Dados de prontuário médico

Foram coletados de prontuários (eletrônico ou físico) características como idade, sexo e grau de escolaridade e, também, dados laboratoriais e clínicos gerais como o título de anticorpos antifosfolípides (AAF), diagnóstico de trombose, dose semanal de varfarina e razão normalizada internacional (INR).

3.3 Qualidade de vida relacionada à saúde

Segundo a Organização Mundial de Saúde, qualidade de vida e saúde são conceitos indissociáveis. A QVRS é mensurada pelo questionário *Short form Healthy Survey – 36 (SF-36)*⁽⁶⁹⁾ (apêndice B). Este questionário é genérico e multidimensional, o que possibilita a aplicação em diferentes populações, assim como a comparação entre elas. O SF-36 avalia tanto os aspectos negativos como doenças e enfermidades, assim como os aspectos positivos, como o bem-estar.^(70, 72) O SF-36 é composto por 36 itens (perguntas), subdividido em 8 domínios: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens) e saúde mental (5 itens). O questionário é de fácil aplicação e tem duração de aproximadamente quinze minutos. Foi aplicado pela pesquisadora responsável pelo projeto no período de espera para a consulta ambulatorial. Os escores dos domínios são

representados por uma escala com valor de 0 a 100, onde zero corresponde à pior qualidade de vida e 100 à melhor. O processamento dos escores e a interpretação dos resultados foram efetivados de acordo com diretrizes de pontuação e cálculo para o questionário (apêndice C).

3.4 Procedimento laboratoriais

3.4.1 Amostras

As amostras de DNA e plasma do grupo controle e do grupo de indivíduos portadores de SAFP pertencem ao biobanco do laboratório de investigação médica (LIM19) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). As amostras de DNA e plasma do grupo com TVP são provenientes de sangue periférico dos pacientes tratados no ambulatório do departamento de Cirurgia Vascular do HCFMUSP. As coletas foram realizadas por meio de punção venosa periférica de aproximadamente 10 mL de sangue total em tubos contendo citrato 3,2%.

3.4.2 Reagentes

Para purificação do DNA genômico foi utilizado: Proteinase K 100 mg – *MACHEREY-NAGEL*. Para reação em cadeia da polimerase - polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição (PCR-RFLP) foram utilizados *primers*, Taq DNA polimerase: Desoxirribonucleotídeos fosfatados (dNTPs) e tampão de PCR, enzimas de restrição, marcadores de peso molecular 100 bp ladder e

GelRedTM Nucleic Acid - BIOTIUM. Os materiais que foram utilizados para eletroforese e todos os outros reagentes empregados são de altíssimo grau de pureza.

3.4.3 Purificação e quantificação do DNA genômico

A extração e purificação do DNA genômico de sangue periférico foi realizada pelo método *Salting out – in house*.⁽⁷³⁾

A quantidade e a pureza do DNA genômico foram determinadas por densidade óptica em espectrofotômetro (*NanoDrop® ND-1000 UV-Vis*).

3.4.4 Estudo dos polimorfismos dos genes VKORC1 e CYP2C9

Foi realizada a PCR para amplificação dos fragmentos e a detecção do polimorfismo por RFLP. As especificações estão descritas nos **quadros 1 e 2**.

Quadro 1 – Especificações da PCR para os polimorfismos associados ao gene CYP2C9

Gene	CYP2C9	
Polimorfismo	c.430C>T (*2)	c.449G>A (*8)
Local	Éxon 3 - cromossomo 10q23.33	
SNP ID	rs1799853	rs7900194
Troca de aminoácido	C144R (cisteína » arginina)	R150H (arginina » histidina)
Enzima de restrição	Avall (Eco47I)	MspA1I
Amplificação e digestão	Produto amplificado: 826pb Fragmentos: 626pb e 200pb	Produto amplificado: 826pb Fragmentos: 646pb e 180pb
Primers	5'TGCCTTGAACATCACAGGCCATC3' 5'TGCCTTGAACATCACAGGCCATC3' 5'TGGCTCTCAGCTTCAAACCCCG3' 5'TGGCTCTCAGCTTCAAACCCCG3'	
Condições de PCR	Volume final: 25 µl – [DNA] = 100ng/µl Buffer = 2,5 µl dNTPs = 0,5 µl Primer forward = 0,5 µl Primer reverse = 0,5 µl Taq DNA polymerase = 0,1 µl DNA = 2,0 µl H ₂ O q.s.p 25 µl	
Condições de amplificação	4°C – 5 minutos 94°C – 5 minutos 94°C – 30 segundos (Desnaturação) 55°C – 30 segundos (Anelamento) 72°C – 60 segundos (Polimerização) 72°C – 10 minutos 4°C – 5 minutos 30ciclos	
Detecção e visualização	GelRed™ Nucleic Acid - Fluorescência	
Ilustração da separação em gel de agarose		

ID = identificação; pb = pares de base; kb = quilo base; PM = peso molecular; HM = homozigoto; HT = heterozigoto

Quadro 2 – Especificações da PCR para os polimorfismos associados ao gene VKORC1

Gene	VKORC1	
Polimorfismo	c.1173C>T	c.1639G>A
Local	Intron 1 – cromossomo 16p11.2	Promotor – cromossomo 16p11.2
SNP ID	rs9934438	rs9923231
Enzima de restrição	Styl (Eco130I)	MspI
Amplificação e digestão	Produto amplificado: 194pb Fragmentos: 70pb e 124pb	Produto amplificado: 290pb Fragmentos: 122pb e 168pb
Primers	5'AGATGAAAAGCAGGGCCTACG3' 5'CCGAGAAAGGTGATTTC3'	5'GCCAGCAGGAGAGGGAAATA3' 5'AGTTTGGACTACAGGTGC CT3'
Condições de PCR	Volume final: 25 µl – [DNA] = 100ng/µl Buffer = 2,5 µl dNTPs = 0,5 µl Primer forward = 0,5 µl Primer reverse = 0,5 µl Taq DNA polymerase = 0,1 µl DNA = 2,0 µl H ₂ O q.s.p 25 µl	
Condições de amplificação	4°C – 5 minutos 94°C – 5 minutos 94°C – 30 segundos (Desnaturação) 55°C – 30 segundos (Anelamento) 72°C – 60 segundos (Polimerização) 72°C – 10 minutos 4°C – 5 minutos 30ciclos	
Detecção e visualização	GelRed™ Nucleic Acid - Fluorescência	
Ilustração da separação em gel de agarose		

ID = identificação; pb = pares de base; kb = quilo base; PM = peso molecular; HM = homozigoto; HT = heterozigoto

3.4.5 Determinação do antígeno e atividade do fator de von Willebrand

As determinações das concentrações do antígeno do FVW (FVW:Ag) e da atividade do FVW (FVW:CB) foram realizadas por teste imunoenzimático ELISA utilizando o kit comercial Technoclone[®], de acordo com as especificações do fabricante. Os resultados são apresentados em UI/dL para o antígeno e em porcentagem para a atividade.

3.5 Aspectos éticos

Amostras de controle e SAFP pertencem ao biobanco do Laboratório de Genética e Hematologia Molecular – LIM19 da FMUSP e foram coletadas sob aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CapPesq nº 0614/10, oferecendo risco mínimo ao participante da pesquisa. As amostras de DNA e plasma do grupo com TVP foram coletadas sob aprovação do projeto pela CapPesq nº 88535018.8.0000.0068. Todos os indivíduos concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice D)

3.6 Análise estatística

Os dados obtidos foram organizados em planilhas utilizando o programa *Microsoft Excel Office 365*[®] e o *IBM SPSS Statistics 22.0*. A avaliação estatística desse estudo foi realizada com a base em uma análise

exploratória.

As variáveis analisadas foram testadas com relação à sua aderência à distribuição normal. Sendo a aderência satisfatória, os resultados foram expressos em medidas de tendência central (médias e medianas) e dispersão (desvio padrão e variância).

Quando a aderência não foi satisfatória os resultados foram apresentados em mediana seguida de seu valor máximo e mínimo. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

A avaliação das associações entre as variáveis qualitativas foi realizada com o teste Qui-quadrado de Pearson ou exato de *Fisher*. Para avaliar a presença de associação linear entre as variáveis em estudo, foram construídos diagramas de dispersão e calculados os coeficientes de correlação de *rô* de *Spearman*.

Para os procedimentos não paramétricos, as comparações entre os dois grupos foram testadas utilizando o teste U de *Mann-Whitney*. As comparações envolvendo mais de dois grupos foram feitas utilizando o teste de variância (ANOVA) *Kruskal Wallis*.

As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0,05$. As análises e gráficos foram realizados utilizando o programa estatístico *IBM® SPSS® Statistics 22.0*, *GraphPad Prism 8.0.1* e *Microsoft Excel Office 365®*.

4 RESULTADOS

Este estudo é do tipo transversal em que foram incluídos 387 indivíduos inicialmente divididos em dois grupos: indivíduos sem histórico de trombose, considerado como grupo controle, e indivíduos com histórico de trombose em tratamento com varfarina, denominado grupo tratamento. O grupo tratamento é composto por portadores da síndrome antifosfolípide primária (SAFP) – com histórico de trombose arterial e/ou venosa – e indivíduos com histórico de trombose venosa profunda provocada (TVP) conforme ilustrado no fluxograma da **figura 4**.

Figura 4 – Fluxograma dos indivíduos participantes do estudo. n: número de indivíduos; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde (indivíduos que responderam ao questionário SF-36)

Como características gerais destes indivíduos, foram coletadas idade, sexo e grau de escolaridade, dispostas na **tabela 1** com o número total de 387 indivíduos e na **tabela 2** os indivíduos separados em grupos: controle, SAFP e TVP.

Tabela 1 – Características gerais dos indivíduos participantes do estudo.

Grupos n (%)	
Controle	273 (70)
SAFP	80 (21)
TVP	34 (9)
Idade (anos)	
	38 (16 – 70)
Sexo n (%)	
Feminino	233 (60)
Masculino	154 (40)
Escolaridade n (%)	
Ensino fundamental	38 (18)
Ensino médio	68 (32)
Ensino superior	104 (50)

Dados apresentados em mediana e valor mínimo e máximo ou em número absoluto e porcentagem.

n: número de indivíduos; %: porcentagem; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda.

Tabela 2 – Características gerais dos indivíduos participantes do estudo agrupados em: controle, SAFP e TVP.

	Controle (n = 273)	SAFP (n = 80)	TVP (n = 34)
Idade (anos)	36 (16 – 69)	40 (20 – 70)	47 (18 – 63)
Sexo n (%)			
Feminino	149 (55)	61 (76)	23 (68)
Masculino	124 (45)	19 (24)	11 (32)
Escolaridade n (%)			
Ensino fundamental	4 (4)	14 (23)	20 (59)
Ensino médio	23 (20)	34 (54)	11 (32)
Ensino superior	87 (76)	14 (23)	3 (9)

Dados apresentados em mediana e valor mínimo e máximo ou em número absoluto e porcentagem.

n: número de indivíduos; %: porcentagem; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda.

Os valores individuais encontram-se no anexo A.

4.1 Frequência dos polimorfismos c.430C>T e c.449G>A (CYP2C9) e c.1173C>T e c.1639G>A (VKORC1) em uma amostra da população brasileira de São Paulo

O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado pela comparação das frequências genotípicas com os valores esperados, utilizando uma tabela de contingência do teste Qui-quadrado.

Na **tabela 3** encontra-se a distribuição da frequência genotípica para os SNPs c.430C>T e c.449G>A do gene CYP2C9, e c.1173C>T e c.1639G>A do gene VKORC1. Verificamos que há maior incidência do genótipo homozigoto selvagem para os SNPs do gene CYP2C9: 430CC (80%) e 449GG (97%). Para os SNPs do gene VKORC1 predominou o genótipo heterozigoto: 1173CT (73%) e 1639GA (46%). Analisando a população estudada em grupos: controle, SAFP e TVP verificamos maior incidência do genótipo selvagem para os SNPs do gene CYP2C9 em todos os grupos. E do genótipo heterozigoto para os SNPs do gene VKORC1 em todos os grupos.

Tabela 3 – Distribuição da frequência genotípica e alélica dos SNPs 1173C>T, 1639G>A, 430C>T e 449G>A apresentada na população total e estratificada em grupos.

SNP	Total (n = 273)	Controle (n = 159)	SAFP (n = 80)	TVP (n = 34)	p
CYP2C9*2 (c.430C>T)					
CC	213 (80)	125 (80)	58 (73)	30 (91)	0,192
CT	54 (19)	29 (19)	22 (27)	3 (10)	
TT	1 (1)	1 (1)	0	0	
% T	11	10	27	10	
CYP2C9*8 (c.449G>A)					
GG	262 (97)	152 (98)	78 (97)	32 (94)	0,423
GA	7 (3)	3 (2)	2 (3)	2 (6)	
% A	3	2	3	6	
VKORC1 (c.1173C>T)					
CC	29 (12)	6 (4)	23 (39)	0	<0,001
CT	178 (73)	121 (80)	28 (48)	29 (88)	
TT	37 (15)	25 (16)	8 (13)	4 (12)	
% T	52	56	37	56	
VKORC1 (c.1639G>A)					
GG	101 (38)	57 (37)	30 (38)	14 (42)	0,108
GA	124 (46)	66 (43)	42 (53)	16 (49)	
AA	42 (16)	32 (20)	7(9)	3 (9)	
% A	39	42	35	33	

Dados apresentados em número absoluto e porcentagem.

n: número de indivíduos; %: porcentagem; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda.

Os polimorfismos c.430C>T e c.449G>A do gene CYP2C9 e c.1173C>T e c.1639G>A do gene VKORC1 foram estudados utilizando PCR-RFLP. A **figura 5** mostra os géis representativos dos polimorfismos analisados neste estudo demonstrando a diferença na migração dos produtos amplificados e digerido com a enzima de restrição específica para cada SNP. As informações específicas para cada SNP está disposta nos quadros 1 e 2 (páginas 39 e 40). Os genótipos individuais encontram-se no anexo B.

Figura 5 – Géis de agarose a 2,5% representativos da PCR-RFLP para detecção dos polimorfismos dos genes CYP2C9 (A e B) VKORC1 (C e D). pb: pares de base; kb: quilo base; Ht: heterozigoto; HS: homozigoto selvagem; HM: homozigoto mutado.

4.2 Associação dos polimorfismos 430C>T e 449G>A (CYP2C9) 1173C>T e 1639G>A (VKORC1) com a dose de varfarina semanal e as flutuações da INR

A informação sobre a dose de varfarina utilizada foi retirada da entrevista ao paciente e está sendo representada em dose de varfarina semanal com base na literatura.⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ Para avaliar as flutuações da INR, utilizamos os valores dispostos no prontuário eletrônico dos pacientes. Realizamos uma análise retroativa dos valores da INR para cada paciente no período de seis meses antecedentes ao dia da entrevista. Com base nessas informações, verificamos qual a frequência, ou seja, quantidade de vezes que os pacientes estiveram dentro ou fora da sua faixa terapêutica preconizada. De acordo com essa

frequência os indivíduos foram classificados em dentro ou fora da sua faixa terapêutica preconizada, podendo estar abaixo ou acima da faixa terapêutica no período estudado.

A **tabela 4** mostra a análise descritiva da dose de varfarina semanal e das flutuações da INR, no grupo tratamento total e estratificado em SAFP e TVP.

Tabela 4 – Análise descritiva da dose de varfarina semanal e das flutuações da INR no grupo tratamento total e estratificado em SAFP e TVP.

	Tratamento (n = 105)	SAFP (n = 71)	TVP (n = 34)	p
Dose de varfarina (mg/sem)	35,0 (15,0 – 120,0)	35,0 (15,0 – 120,0)	37,5 (26,0 – 120,0)	0,835
Valor da INR coleta*	2,5 (0,95 – 8,30)	2,4 (0,95 – 4,00)	2,5 (0,95 – 8,30)	0,366
Frequência da INR (6 meses)	4 (1 – 17)	4 (1 – 11)	4 (1 – 17)	0,661
Frequência da INR (6 meses)				
Dentro da faixa terapêutica	2 (0 – 6)	2 (0 – 6)	1,5 (0 – 4)	0,419
Fora da faixa terapêutica	2 (0 – 17)	2 (0 – 11)	2 (0 – 17)	0,180
Abaixo faixa terapêutica	1 (0 – 12)	1 (0 – 11)	2 (0 – 12)	0,052
Acima da faixa terapêutica	2 (0 – 17)	1 (0 – 7)	1 (0 – 5)	0,971

Dados apresentados em mediana e valor mínimo e máximo.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

n: número de indivíduos; mg/sem: miligramas por semana; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda; mín: valor mínimo; máx: valor máximo. *Valor da INR no dia da coleta/entrevista ao paciente.

A **tabela 5** mostra a análise da associação da dose de varfarina semanal com os genótipos dos polimorfismos avaliados. Verificamos uma associação significativa ($p = 0,030$) entre a dose de varfarina semanal e o SNP c.430C>T no grupo TVP, observando que indivíduos com genótipo selvagem 430CC utilizam doses maiores de varfarina semanal. E observamos associação significativa entre a dose de varfarina semanal e o SNP c.1639G>A no grupo tratamento total ($p < 0,001$), a associação se manteve significativa ao

analisarmos separado SAFP ($p = 0,004$) e TVP ($p = 0,010$).

Tabela 5 – Análise da associação da dose de varfarina semanal com os genótipos dos polimorfismos avaliados nos grupos tratamento total, SAFP e TVP.

	Dose de varfarina (mg/sem)		
	Tratamento (n = 105)	SAFP (n = 71)	TVP (n = 34)
c.430C>T			
CC	52,5 (15,0 – 120,0)	52,5 (15,0 – 120,0)	46,3 (26,0 – 120,0)
CT	35,0 (17,5 – 75,0)	43,8 (17,5 – 75,0)	35,0 (30,0 – 35,0)
p	0,085	0,292	0,030
c.449G>A			
GG	52,5 (15,0 – 120,0)	52,5 (15,0 – 120,0)	46,3 (26,0 – 120,0)
GA	25,0 (31,0 – 52,5)	36,8 (15,0 – 120,0)	35,0*
p	0,165	0,396	0,137
c.1173C>T			
CC	52,2 (21,0 – 105,0)	52,5 (21,0 – 105,0)	--
CT	47,5 (15,0 – 120,0)	52,5 (15,0 – 105,0)	46,3 (30,0 – 120,0)
TT	35,0 (17,5 – 70,0)	35,0 (17,5 – 70,0)	35,0 (26,0 – 70,0)
p	0,059	0,085	0,197
c.1639G>A			
GG	52,5 (21,0 – 120,0) ^a	52,5 (21,0 – 120,0) ^a	52,5 (35,0 – 75,0) ^a
GA	40,0 (15,0 – 120,0) ^b	52,5 (15,0 – 105,0) ^a	37,5 (35,0 – 120,0) ^b
AA	30,5 (17,5 – 47,5) ^c	22,5 (17,5 – 47,5) ^b	35,0 (26,0 – 35,0) ^b
p	<0,001	0,004	0,010

Dados apresentados em mediana e valor mínimo e máximo.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

mg/sem: miligramas por semana; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda; *apenas um indivíduo 449GA neste grupo; (--) não existem indivíduos 1173CC neste grupo.

No grupo TVP verificamos que indivíduos heterozigotos 430CT (35,0 mg/sem) utilizam doses menores de varfarina semanal do que indivíduos com genótipo selvagem 430CC (46,25 mg/sem).

No grupo tratamento total verificamos que, em relação a dose de varfarina semanal, indivíduos que apresentaram alelo mutado 1639GA (40,0 mg/sem) e 1639AA (30,5 mg/sem), utilizam doses menores do que os indivíduos com o genótipo selvagem 1639GG (52,5 mg/sem) (**figura 6A**).

No grupo SAFP verificamos os indivíduos com genótipo selvagem 1639GG (52,5 mg/sem) e heterozigoto 1639GA (52,5 mg/sem) utilizavam maiores doses de varfarina semanal que indivíduos com genótipo mutado 1639AA (22,5 mg/sem). No grupo TVP verificamos indivíduos com genótipo selvagem 1639GG (52,5 mg/sem) utilizam maiores doses de varfarina semanal que indivíduos com genótipo heterozigoto 1639GA (37,5 mg/sem) e mutado 1639AA (35,0 mg/sem) (**figura 6B**).

Figura 6 – Representado por *box plot* as medianas, percentis 25 e 75 e valores extremos da dose de varfarina semanal em relação ao SNP c.1639G>A nos indivíduos com trombose sendo (A) grupo tratamento total e (B) para os grupos SAFP e TVP.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

mg/sem: miligramas por semana; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda.

Corroborando estes resultados, verificamos a associação da dose de varfarina semanal com o SNP c.1639G>A ($p = 0,013$) no grupo tratamento total

que estava dentro da faixa terapêutica de INR no dia da coleta. A **figura 7** mostra que indivíduos com genótipo selvagem 1639GG necessitam utilizar doses maiores de varfarina semanal (52,5 mg/sem) para se manterem na faixa terapêutica do que os indivíduos heterozigotos 1639GA (41,3 mg/sem) e mutado 1639AA (26,3 mg/sem).

Figura 7 – Representado por *box plot* as medianas, percentis 25 e 75 e valores extremos da dose de varfarina semanal em relação ao SNP c.1639G>A no grupo tratamento dos indivíduos que estavam dentro faixa terapêutica da INR no dia da coleta.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

mg/sem: miligramas por semana; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda.

A **tabela 6** mostra a análise da associação da dose de varfarina semanal com os genótipos dos SNPs c.1173C>T e c.1639G>A do gene VKORC1, agrupando os indivíduos por presença do alelo mutado para ambos os polimorfismos. Sendo assim o grupo tratamento foi agrupado em selvagem ou heterozigoto que incluem os genótipos 1173CC/1639GG, 1173CC/1639GA e 1173CT/1639GG e heterozigoto ou mutado que incluem os genótipos

1173CT/1639GA, 1173TT/1639GA e 1173TT/1639AA. Nesta análise, foi possível verificar uma diferença significativa ($p = 0,002$) na dose de varfarina semanal dos indivíduos.

Tabela 6 – Análise da associação da dose de varfarina semanal com os indivíduos agrupados por alelo mutado dos polimorfismos avaliados do gene VKORC1.

c.1173C>T/c.1639G>A	n (%)	Dose de varfarina (mg/sem)	p
1173CC / 1639GG	34 (42)	52,5 (21,0 – 105,0)	0,002
1173CC / 1639GA			
1173CT / 1639GG			
1173CT / 1639GA	48 (58)	35,0 (15,0 – 120,0)	
1173TT / 1639GA			
1173TT / 1639AA			

Dados apresentados em mediana e valor mínimo e máximo ou em número absoluto e porcentagem.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

n: número de indivíduos; %: porcentagem; mg/sem: miligramas por semana.

A **figura 8** representa a análise associação da dose de varfarina semanal entre indivíduos selvagens ou heterozigoto e heterozigoto ou mutado para os SNPs c.1173C>T e c.1639G>A do gene VKORC1. Esta análise foi realizada para o grupo tratamento total ($p = 0,002$) mostrando que indivíduos que apresentam alelo mutado para ambos os polimorfismos (1173T ou 1639A) utilizam doses menores de varfarina semanal (35,0 mg/sem) que indivíduos que apresentam o alelo mutado para um polimorfismo ou são selvagens para ambos (52,5 mg/sem) (**figura 8A**). Corroborando com este resultado a análise da associação no grupo tratamento apenas para indivíduos que estavam dentro da faixa terapêutica no dia da coleta ($p = 0,002$), verificamos que indivíduos portadores do alelo mutado para ambos os polimorfismos (1173T ou 1639A) utilizam doses menores de varfarina semanal (35,0 mg/sem) que indivíduos

portadores do alelo mutado para um polimorfismo ou portadores do genótipo selvagem para ambos (53,7 mg/sem) (**figura 8B**).

Figura 8 – Representado por box plot as medianas, percentis 25 e 75 e valores extremos da dose de varfarina semanal entre indivíduos que apresentam alelo mutado para ambos polimorfismos (1173C e 1639A) e apresentam o alelo mutado para um polimorfismo ou são selvagens para ambos para os SNPs do gene VKORC1 no (A) grupo tratamento total e no (B) grupo tratamento selecionando apenas indivíduos dentro da faixa terapêutica da INR no dia da coleta.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

n: número de indivíduos; mg/sem: miligramas por semana; ° * outliers.

Para a análise da associação entre os genótipos dos polimorfismos avaliados e as flutuações da INR, os pacientes foram classificados individualmente quanto à frequência da INR mensurada no período de seis meses formando dois grupos: indivíduos que, no período de seis meses, como explicado anteriormente, nunca estiveram ou estiveram uma vez fora da faixa terapêutica ($INR \leq 1$) e indivíduos que estiveram mais que uma vez fora da faixa terapêutica ($INR > 1$). A **tabela 7** mostra a análise do grupo tratamento total e estratificada em SAFP e TVP para cada polimorfismo avaliado.

Tabela 7 – Análise da associação dos genótipos dos polimorfismos avaliados com as flutuações da INR nos grupos tratamento total, SAFP e TVP.

	Tratamento (n = 105)		p	Odds ratio (IC 95%)
	INR ≤ 1	INR > 1		
c.430C>T				
CC	21 (25)	60 (75)	0,045	0,382 (0,147 – 0,994)
CT	11 (48)	12 (52)		
c.449G>A				
GG	31 (31)	70 (69)	0,808	1,329 (0,133 – 13,282)
GA	1 (25)	3 (75)		
c.1173C>T				
CC	5 (27)	14 (73)	0,805	0,865 (0,273 – 2,738)
CT e TT	19 (42)	46 (58)		
c.1639G>A				
GG	9 (23)	31 (77)	0,180	0,541 (0,219 – 1,337)
GA e AA	22 (35)	41 (65)		
SAFP (n = 71)				
	INR ≤ 1	INR > 1	p	Odds ratio (IC 95%)
c.430C>T				
CC	15 (30)	36 (70)	0,212	0,509 (0,175 – 1,480)
CT	9 (45)	11 (55)		
c.449G>A				
GG	23 (34)	46 (66)	0,623	0,500 (0,030 – 8,360)
GA	1 (50)	1 (50)		
c.1173C>T				
CC	5 (26)	14 (74)	0,549	0,682 (0,194 – 2,392)
CT e TT	11 (35)	21 (65)		
c.1639G>A				
GG	8 (31)	18 (69)	0,775	0,859 (0,304 – 2,432)
GA e AA	15 (34)	29 (66)		
TVP (n = 34)				
	INR ≤ 1	INR > 1	p	Odds ratio (IC 95%)
c.430C>T				
CC	6 (20)	24 (80)	0,072	0,125 (0,010 – 1,620)
CT	2 (67)	1 (33)		
c.449G>A				
GG	8 (25)	24 (75)	0,419	0,750 (0,614 – 0,916)
GA	0	2		
c.1173C>T				
CC	0	0	--	--
CT e TT	8 (25)	25 (75)		
c.1639G>A				
GG	1 (7)	13 (93)	0,061	0,132 (0,014 – 1,235)
GA e AA	7 (37)	12 (63)		

Dados apresentados em número absoluto e porcentagem.

Teste Qui-quadrado.

n: número de indivíduos; IC: intervalo de confiança; INR: razão normalizada internacional; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda.

Verificamos uma associação significativa entre frequência da INR fora da faixa terapêutica e o SNP c.430C>T ($p = 0,045$) no grupo tratamento total, em que 75% dos indivíduos com genótipo selvagem 430CC e 52% dos indivíduos heterozigotos 430CT estiveram mais que uma vez fora da sua faixa terapêutica preconizada. Isso mostra que indivíduos com o alelo mutados 430T tem uma chance de até 38% de apresentar menor flutuação da INR (OR = 0,382; IC 0,147 – 0,994) (**figura 9**).

Figura 9 – Representado por gráfico de barras a porcentagem de indivíduos fora da faixa terapêutica da INR preconizada em relação ao genótipo do polimorfismo c.430C>T no grupo tratamento total.

Teste Qui-quadrado.

% = porcentagem; INR = razão normalizada internacional.

Os valores individuais referente a dose de varfarina e INR encontram-se no anexo C.

4.3 Determinação plasmática da proteína fator de von Willebrand (FVW:Ag) e atividade (FVW:CB)

As medianas das concentrações da proteína FVW, sua atividade e razão entre elas encontram-se na **tabela 8** e os gráficos na **figura 10**. Os valores individuais encontram-se no anexo B.

Tabela 8 – Análise das determinações da proteína do FVW, atividade e razão entre elas por grupos: controle; SAFP; TVP.

	Controle n = 66	SAFP n = 80	TVP n = 30	p
FVW:Ag (UI/dl)	89,8 ^a (22,3 – 119,0)	77,9 ^b (52,9 – 104,0)	90,4 ^a (69,4 – 156,9)	<0,001
FVW:CB (%)	127,1 ^a (38,5 – 220,8)	75,1 ^b (46,1 – 116,3)	136,2 ^a (74,6 – 176,0)	<0,001
FVW:CB/FVW:Ag	1,5 ^a (0,7 – 2,5)	0,9 ^b (0,6 – 1,6)	1,5 ^a (0,8 – 2,2)	<0,001

Dados apresentados em mediana e valor mínimo e máximo.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

FVW: Fator de von Willebrand; Ag: antígeno; UI/dl: unidades internacionais por decilitros; CB: colágeno *binding*; %: porcentagem; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda; FVW: fator de von Willebrand; Ag: antígeno; CB: colágeno *binding* (ligação ao colágeno).

Valor de referência: FVW:Ag = 50 – 150 UI/dl;⁽⁷⁷⁾ FVW:CB = 60 – 160%.⁽⁷⁸⁾

A concentração da proteína do FVW apresentou uma diminuição significativa no grupo SAFP (77,9 UI/dl) quando comparada ao controle (89,8 UI/dl); $p = 0,003$, e ao grupo TVP (90,4 UI/dl); $p < 0,001$. (**figura 10A**).

A determinação da atividade biológica do FVW plasmático apresentou uma diminuição significativa nos pacientes com SAFP (75,1%) quando comparada ao grupo controle (127,1%); $p < 0,001$, e ao grupo TVP (136,2%); $p < 0,001$ (**figura 10B**).

A razão entre a atividade biológica e a concentração do FVW (FVW:CB/FVW:Ag) apresentou uma diminuição significativa nos indivíduos com SAFP (0,9) quando comparada ao grupo controle (1,5); $p < 0,001$, e ao grupo TVP (1,5); $p < 0,001$ (**figura 10C**).

Figura 10 – Representado por box plot as medianas, percentis 25 e 75 e valores extremos da determinação do **(A)** FVW:Ag **(B)** FVW:CB e a razão **(C)** FVW:CB/FVW:Ag entre os grupos estudados: controle, SAFP e TVP.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda; FVW: fator de von Willebrand; Ag: antígeno; CB: colágeno *binding* (ligação ao colágeno); UI/dl: unidades internacionais por decilitro; %: porcentagem; ^o * outliers.

Valores de referência: FVW:Ag = 50 – 150 UI/dl;⁽⁷⁷⁾ FVW:CB = 60 – 160%.⁽⁷⁸⁾

4.4 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) – Questionário

Short-form 36 (SF-36)

O questionário SF-36, é uma ferramenta que permite coletar dados como o grau de escolaridade, além das informações da QVRS. Como descrito nos métodos o SF-36 é composto por componentes e domínios, sendo o componente físico composto pelos domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde, e o componente mental por: vitalidade, saúde mental, aspectos sociais e aspectos emocionais.

Na análise dos dados obtidos pelo questionário SF-36, dispostos na **tabela 9** em que os escores estão em média e desvio padrão para cada domínio e componente, verificamos que, em relação ao grupo controle, os pacientes com SAFP e TVP apresentaram menor pontuação nos oito domínios e consequentemente nos dois componentes que compõem o questionário. A diminuição foi significativa entre controle e SAFP ($p < 0,001$) e entre controle e TVP ($p < 0,001$) para todos os domínios e componentes dos SF-36, e para o domínio saúde mental também verificamos uma diferença significativa ($p = 0,001$) entre os grupos TVP (48 ± 20) e SAFP (64 ± 24).

Tabela 9 – Análise dos dados do SF-36 em média e desvio padrão dos escores dos oito domínios e dois componentes para os grupos controle, SAFP e TVP.

	Controle n = 114	SAFP n = 70	TVP n = 34	p
Componente físico	81 ± 15 ^a	53 ± 26 ^b	45 ± 26 ^b	<0,001
Capacidade funcional	87 ± 18 ^a	60 ± 30 ^b	50 ± 30 ^b	<0,001
Aspectos físicos	87 ± 25 ^a	49 ± 44 ^b	38 ± 44 ^b	<0,001
Dor	76 ± 20 ^a	55 ± 27 ^b	42 ± 28 ^b	<0,001
Estado geral de saúde	76 ± 19 ^a	49 ± 27 ^b	51 ± 25 ^b	<0,001
Componente mental	73 ± 18 ^a	59 ± 23 ^b	49 ± 25 ^b	<0,001
Vitalidade	58 ± 21 ^a	48 ± 21 ^b	40 ± 18 ^b	<0,001
Saúde mental	66 ± 21 ^a	64 ± 24 ^b	48 ± 20 ^c	<0,001
Aspectos sociais	80 ± 24 ^a	61 ± 31 ^b	59 ± 34 ^b	<0,001
Aspectos emocionais	86 ± 27 ^a	63 ± 35 ^b	47 ± 45 ^b	<0,001

Dados apresentados em média e desvio padrão.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes.

Teste ANOVA

n: número de indivíduos SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda.

A **figura 11A** apresenta o gráfico em barras dos valores dos escores dos componentes físico e mental obtidos por meio do SF-36 em que verificamos uma diferença significativa entre o grupo controle e o grupo tratamento tanto SAFP ($p < 0,001$) quanto TVP ($p < 0,001$) em ambos os componentes. A **figura 11B** representa o gráfico radar com as médias dos escores para domínios do SF-36 dispostos por grupos: controle, SAFP e TVP.

Figura 11 – Representado por grupos controle, SAFP e TVP em **(A)** o gráfico de barras com os valores médios e desvio padrão dos escores dos componentes do *SF-36* e em **(B)** o gráfico radar com valores médios e desvio padrão dos escores dos oito domínios do *SF-36*. Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes. Teste ANOVA.

SAFP: Síndrome antifosfolípide primária; TVP: Trombose venosa profunda; *SF-36*: *Short-form 36*.

A **tabela 10** mostra a análise da associação das flutuações da INR com a QVRS. No grupo tratamento total podemos verificar uma associação significativa no domínio estado geral de saúde ($p = 0,009$) entre indivíduos que estiveram uma ou nenhuma vez dentro da faixa terapêutica (58 ± 21) e mais

que uma vez fora da faixa terapêutica preconizada (47 ± 25) (**figura 12A**). No grupo SAFP verificamos uma associação significativa no domínio capacidade funcional ($p = 0,030$) entre indivíduos que estiveram uma ou nenhuma vez dentro da faixa terapêutica (72 ± 31) e mais que uma vez fora da faixa terapêutica (55 ± 30) (**figura 12B**).

Tabela 10 – Análise da associação das flutuações da INR com a QVRS do grupo tratamento total.

	Frequência da INR fora da faixa terapêutica		p
	INR ≤ 1	INR > 1	
Componente físico			
Tratamento	57 ± 26	49 ± 26	0,155
SAFP	60 ± 25	50 ± 26	0,163
TVP	46 ± 26	45 ± 26	0,871
<i>Capacidade funcional</i>			
Tratamento	64 ± 36	54 ± 30	0,126
SAFP	72 ± 31	55 ± 30	0,030
TVP	43 ± 32	52 ± 30	0,528
<i>Aspectos físicos</i>			
Tratamento	48 ± 43	45 ± 44	0,659
SAFP	50 ± 43	50 ± 43	0,976
TVP	44 ± 47	36 ± 44	0,552
<i>Dor</i>			
Tratamento	56 ± 26	49 ± 27	0,145
SAFP	52 ± 23	52 ± 26	0,068
TVP	38 ± 30	44 ± 28	0,759
<i>Estado geral de saúde</i>			
Tratamento	58 ± 21	47 ± 25	0,050
SAFP	46 ± 28	46 ± 28	0,091
TVP	60 ± 23	48 ± 26	0,255
Componente mental			
Tratamento	59 ± 21	56 ± 25	0,697
SAFP	62 ± 21	60 ± 23	0,960
TVP	51 ± 20	48 ± 27	0,935
<i>Vitalidade</i>			
Tratamento	48 ± 18	46 ± 22	0,575
SAFP	49 ± 23	49 ± 23	0,585
TVP	40 ± 16	40 ± 19	0,609
<i>Saúde mental</i>			
Tratamento	66 ± 23	58 ± 24	0,146
SAFP	64 ± 23	64 ± 23	0,281
TVP	53 ± 19	47 ± 21	0,698
<i>Aspectos sociais</i>			
Tratamento	66 ± 30	60 ± 33	0,353
SAFP	61 ± 30	61 ± 30	0,498
TVP	68 ± 22	57 ± 37	0,565
<i>Aspectos emocionais</i>			
Tratamento	56 ± 39	60 ± 40	0,575
SAFP	68 ± 35	68 ± 35	0,536
TVP	43 ± 47	48 ± 45	0,727

Dados apresentados em média e desvio padrão.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

n: número de indivíduos SAFP: síndrome antifosfolípide primária; TVP: trombose venosa profunda; INR: razão normalizada internacional.

Figura 12 – Representado por gráfico de barras os valores médios e desvio padrão dos escores do SF-36 entre os indivíduos que estiveram uma ou nenhuma vez acima da faixa terapêutica (INR ≤ 1) e indivíduos que estiveram mais que uma vez acima da faixa terapêutica (INR > 1) no período estudado em (A) no grupo tratamento total para o domínio estado geral de saúde e em (B) no grupo SAFP no domínio capacidade funcional.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

INR: razão normalizada internacional; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; SF-36: *Short-form 36*.

A partir da análise anterior, nos domínios e grupos em que houve associação, realizamos a análise com os indivíduos que estiveram fora da faixa terapêutica agrupados em indivíduos que estiveram apenas acima ou abaixo da faixa terapêutica da INR e ambos, indivíduos que já estiveram abaixo e

acima da faixa terapêutica preconizada. Verificamos que indivíduos que flutuam acima e abaixo da faixa terapêutica da INR apresentam menores escores para os domínios estado geral de saúde e capacidade funcional.

Entretanto a **figura 13A** mostra que no grupo tratamento para estado geral de saúde, houve uma associação significativa ($p = 0,009$) entre indivíduos que só estiveram acima da faixa terapêutica (63 ± 28) e indivíduos que estiveram abaixo e acima da faixa terapêutica (42 ± 25).

Avaliando o domínio capacidade funcional no grupo SAFP observamos na **figura 13B** uma associação significativa ($p = 0,016$) entre indivíduos que só estiveram acima da faixa terapêutica da INR preconizada ($81,00 \pm 20,00$) e indivíduos que só estiveram abaixo ($50,00 \pm 30,00$) da faixa terapêutica. Além da associação significativa ($p = 0,004$) entre indivíduos que só estiveram acima da faixa terapêutica da INR preconizada ($81,00 \pm 20,00$) e indivíduos que estiveram abaixo e acima da faixa terapêutica preconizada da INR ($48,50 \pm 27,00$) no período estudado.

Figura 13 – Representado por gráfico de barras os valores médios e desvio padrão dos escores do *SF-36* nos indivíduos que estiveram fora da faixa terapêutica agrupados em indivíduos que estiveram apenas acima ou abaixo da faixa terapêutica da INR e ambos, em (A) no grupo tratamento total para o domínio estado geral de saúde e em (B) no grupo SAFP para o domínio capacidade funcional.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes.

Teste de *Kruskal-Wallis*.

INR: razão normalizada internacional; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; *SF-36*: *Short-form 36*.

Os valores individuais referente aos escores do *SAF-36* encontram-se no anexo D.

Conforme padronizado na literatura, o questionário *SF-36* avalia a QVRS nas últimas quatro semanas dos indivíduos, foi realizada a análise da QVRS em relação à INR do dia da coleta, ou seja, quando o paciente respondeu ao questionário. Para isso o grupo tratamento foi classificado individualmente quanto ao INR, formando três grupos: indivíduos dentro, abaixo e acima da faixa terapêutica preconizada. Os valores apresentados em média e desvio padrão para cada domínio e componentes de *SF-36* encontram-se na **tabela 11**.

Tabela 11 - Média e desvio padrão dos escores dos oito domínios e dois componentes do *SF-36* para os grupos dentro, abaixo e acima da faixa terapêutica em relação à INR do dia da coleta.

	Dentro da faixa terapêutica (n = 49)	Abaixo da faixa terapêutica (n = 31)	Acima da faixa terapêutica (n = 18)	p
Componente físico	57 ± 25 ^a	44 ± 27 ^b	45 ± 26 ^{ab}	0,035
Capacidade funcional	62 ± 29	51 ± 33	51 ± 31	0,223
Aspectos físicos	57 ± 44	35 ± 43	33 ± 41	0,065
Dor	56 ± 27	46 ± 29	43 ± 24	0,121
Estado geral de saúde	53 ± 24	44 ± 27	53 ± 26	0,295
Componente mental	63 ± 21	50 ± 24	51 ± 28	0,065
Vitalidade	52 ± 18	42 ± 22	40 ± 21	0,071
Saúde mental	66 ± 21	54 ± 22	54 ± 28	0,056
Aspectos sociais	66 ± 32	56 ± 29	59 ± 36	0,395
Aspectos emocionais	68 ± 38	48 ± 38	51 ± 41	0,053

Dados apresentados em média e desvio padrão.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes.

Teste de Kruskal-Wallis.

n: número de indivíduos.

A **figura 14** demonstra a diferença significativa ($p = 0,035$) entre os três grupos analisados em relação ao componente físico do *SF-36*. Indivíduos que estão abaixo da faixa terapêutica (44 ± 27) apresentam diminuição significativa

($p = 0,047$) quando comparado a indivíduos dentro da faixa terapêutica (57 ± 25).

Figura 14 - Representado por gráfico de barras os valores médios e desvio padrão dos escores do *SF-36* do componente físico do grupo tratamento total agrupado em indivíduos que estiveram dentro, abaixo e acima da faixa terapêutica da INR no dia da coleta.

Valores não compartilhando a mesma letra são estatisticamente diferentes

Teste de *Kruskal-Wallis*.

INR: razão normalizada internacional; SAFP: síndrome antifosfolípide primária; *SF-36*: *Short-form 36*

A análise sobre o grau de escolaridade dos indivíduos, associado às flutuações da INR encontram-se na **tabela 12**. Estratificamos o grau de escolaridade dos indivíduos em: ensino fundamental, médio ou superior.

Tabela 12 – Associação do grau de escolaridade com a porcentagem as flutuações da INR.

	Quantidade de vezes fora da faixa terapêutica		p
	INR ≤ 1	INR > 1	
Ensino fundamental (n = 31)	6 (20)	25 (80)	0,088
Ensino médio (n = 40)	9 (22)	31 (78)	
Ensino superior (n = 17)	8 (47)	9 (53)	

Dados apresentados em número absoluto e porcentagem.

Teste Qui-quadrado.

INR: razão normalizada internacional; n: número de indivíduos.

Nessa análise não encontramos uma associação significativa entre o grau de escolaridade e a INR fora do alvo terapêutico ($p = 0,088$). Entretanto verificamos que aproximadamente 80% dos indivíduos que estudaram até o ensino médio estiveram mais que uma vez fora da faixa terapêutica (**figura 15**).

Figura 15 – Representado por gráfico de barras a porcentagem de indivíduos para cada grau de escolaridade em relação as flutuações da INR.

Teste Qui-quadrado.

INR: razão normalizada internacional.

Até o momento, a varfarina é extensivamente utilizada para prevenção e tratamento da trombose,⁽³⁸⁾ entretanto ainda existem lacunas no tratamento com este anticoagulante referente a variabilidade intra e interindividual da dosagem. É necessário um controle rigoroso da INR para que se mantenham níveis adequados e seguros de anticoagulação, comumente chamado de faixa terapêutica.⁽⁷⁹⁾ Lembrando que a dose de varfarina para estar adequada sofre influência alimentar, medicamentosa e também genética.⁽⁶⁶⁾

Um dos fatores que podem culminar em um evento trombótico é a lesão ao endotélio vascular, que vem sendo investigada por vários aspectos, entre eles o FVW.⁽⁶⁻⁸⁾ Sabe-se que o histórico de trombose, bem como a anticoagulação oral e seu controle trazem impacto sobre a QVRS desses pacientes, tornando-se um parâmetro importante a ser estudado, visto que somado a parâmetros clínicos auxilia na direção do tratamento e bem estar do paciente.^(80, 81)

Diante disso, foram incluídos neste estudo, indivíduos com histórico de trombose e que fazem tratamento contínuo com varfarina. O grupo tratamento foi composto por indivíduos portadores de SAFP e TVP. Sendo 76% dos portadores de SAFP do sexo feminino, com idade mediana de 40 anos. A faixa etária e a frequência mais alta em mulheres já foram descritos na literatura em estudos multicêntricos como o de *Cervera* em 2008.⁽⁸²⁾ Entretanto, o motivo de prevalência em mulheres ainda não é esclarecido, além de ser uma síndrome rara, com incidência de 5 novos casos a cada 100 mil pessoas.^(83, 84)

Dos indivíduos com TVP, 68% são do sexo feminino com idade mediana de 47 anos. Sabe-se que o risco de trombose provocada aumenta com o

senescência e até o momento a literatura não mostra uma predominância de sexo, entretanto homens são mais propensos a apresentar TVP recorrente.⁽⁸⁵⁾

Para avaliar parâmetros como a frequência dos SNPs selecionados para este estudo, bem como a QVRS e o marcador de lesão endotelial FVW, foram incluídos indivíduos sem histórico de trombose, considerados como grupo controle, doadores de sangue sem uso de medicamentos com idade mediana de 36 anos, sendo 55% mulheres.

Desde a década de 90 a farmacogenética da varfarina vem sendo estudada^(86, 87) e sabe-se que em adultos os fatores genéticos são responsáveis por 40 a 60% da variabilidade na dosagem de varfarina.^(66, 88) Com a intenção de entender sobre o comportamento destes fatores genéticos na nossa população, sabidamente heterogênea devido a miscigenação,^(89, 90) o objetivo primário deste estudo foi avaliar a frequência dos polimorfismos c.430C>T e c.449G>A (CYP2C9) e c.1173C>T e c.1639G>A (VKORC1) em uma população brasileira do estado de São Paulo e sua associação com a dose e o controle da anticoagulação.

SNPs nos genes que codificam para duas enzimas: CYP2C9, enzima que metaboliza a varfarina e, VKORC1, alvo terapêutico da varfarina, levam à uma maior sensibilidade ao fármaco.⁽⁵⁰⁾ A literatura mostra que variantes genotípicas nestes genes estão amplamente ligadas à raça e etnia.⁽⁹¹⁾ Portanto, é importante ressaltar que o Brasil é, essencialmente, resultante do cruzamento de europeus, ameríndios – ancestrais nativos do território brasileiro – e africanos. Apenas no início do século XX, começou o processo de imigração da Ásia, composto principalmente por japoneses.^(89, 90) No presente estudo não foram incluídos indivíduos descendentes de asiáticos.

Relacionado ao gene VKORC1, estudamos dois SNPs que influenciam na dosagem de varfarina.^(50, 92, 93) Não existem estudos anteriores em relação a frequência do SNP c.1173C>T em populações brasileiras. Estudos em europeus mostram uma frequência do alelo mutado de aproximadamente 40% e apenas 5% em africanos.⁽⁹⁴⁾ Em nosso estudo, a frequência do alelo T foi 52% sendo 73% dos indivíduos heterozigotos (1173CT) e 16% homozigoto mutado (1173TT).

O SNP c.1639G>A vem sendo estudado no Brasil e recentemente, em 2018, *Tavares* e colaboradores mostraram que em uma população composta por 75% de caucasianos, 41% são heterozigotos (1639GA) e 9% mutado (1639AA).⁽⁹⁵⁾ Corroborando com estudos que mostram uma frequência de 50% do alelo A,⁽⁹⁶⁾ em nosso estudo verificamos que a frequência do alelo A foi 39% sendo 46% dos indivíduos heterozigotos (1639GA) e 16% mutados (1639AA).

O SNP c.449G>A (CYP2C9*8) é relatado na literatura como um polimorfismo frequente em descendentes africanos,^(94, 97) são escassos estudos em brasileiros, entretanto *Vargens* e colaboradores⁽⁹⁸⁾ demonstrou que em ameríndios frequência alélica do 449A é aproximadamente 5%. *Santos* e colaboradores não verificaram nenhum indivíduo portador deste polimorfismo em uma população paulistana.⁽⁹⁶⁾ Em nosso estudo a frequência do alelo A foi de 3%, sendo estes heterozigotos (449GA), não verificamos nenhum indivíduo portador do genótipo mutado (449AA).

Estudos descrevem o SNP c.430C>T (CYP2C9*2) como sendo o mais comum em descendentes europeus,⁽⁹⁴⁾ porém estudos na população brasileira em indivíduos com fibrilação atrial, tromboembolismo venoso e prótese valvar mostram uma frequência <1% do genótipo mutado (430TT).^(50, 99, 100) Em nosso

estudo verificamos baixa frequência do alelo T na população estudada (11%), sendo 19% dos indivíduos heterozigotos (430CT) e apenas 1% homozigoto mutado (430TT).

Sabendo da variação da dose diária de varfarina para cada paciente, a literatura,^(74, 95, 101, 102) bem como as diretrizes de tratamento,⁽⁶⁶⁾ vem estudando esse parâmetro como dose de varfarina semanal. No presente estudo verificamos valores de medianas parecidas para dose de varfarina semanal e valor da INR da coleta nos grupos SAFP e TVP, o que pode demonstrar uma homogeneidade entre esses grupos em relação a esses parâmetros.

A literatura discute uma faixa terapêutica da INR preconizada entre 2,0 – 3,0 para indivíduos apenas com evento venoso e entre 3,0 – 4,0 para indivíduos que já apresentaram eventos arteriais, como é o caso de alguns portadores da SAFP.^(103, 104) No entanto, não encontramos dados na literatura que mostrem diferenças da dose de varfarina semanal em relação a trombose provocada e a trombose decorrente de trombofilia.

Nosso trabalho mostrou a associação da dose de varfarina semanal com dois dos polimorfismos estudados. O *SNP* c.430C>T (CYP2C9) que culmina na troca do aminoácido cisteína por arginina na posição 144 (C144R), essa variação resulta em uma metabolização mais lenta da varfarina, ou seja, diminuição na depuração em torno de 70%.^(105, 106) E o *SNP* c.1639G>A do gene VKORC1 que ocorre no cromossomo 16p11.2 no promotor. Sabe-se que *SNPs* na região promotora não alteram estruturalmente as proteínas, porque não são regiões codificadoras, entretanto, o promotor regula a transcrição do gene.⁽¹⁰⁷⁾ Portanto, sendo a enzima alvo da varfarina (VKOR) codificada pelo gene VKORC1, variações genéticas influenciam na dosagem de varfarina.

No grupo TVP indivíduos com o genótipo 430CC utilizavam doses de varfarina maiores que indivíduos com genótipo 430CT. Esses resultados estão em concordância com estudos realizados no Brasil e em outros países, em que ocorre a diminuição na dosagem de varfarina quando o indivíduo apresenta o alelo T independente de raça ou etnia.^(50, 63, 108, 109)

Quando avaliamos as flutuações da INR em relação ao SNP c.430C>T da CYP2C9, observamos no grupo tratamento total uma possível proteção do alelo mutado 430T em relação ao alelo selvagem 430C, ou seja, quem apresenta alelo mutado tem menor flutuação da INR. Em nosso estudo, observamos que indivíduos com genótipo selvagem 430CC flutuaram com maior frequência no período de seis meses que indivíduos com genótipo heterozigoto 430CT. Além de fatores genéticos, sabemos que fatores como alimentação e/ou adesão ao medicamento são de grande importância para manutenção da faixa terapêutica.

Condizente com achados da literatura em populações diferentes com indicações terapêuticas diversas,^(50, 63, 64) no presente estudo verificamos uma associação do polimorfismo c.1639G>A com a dose de varfarina semanal tanto no grupo tratamento total quanto separadamente para SAFP e TVP. Observamos que indivíduos com o alelo 1639A utilizam doses menores de varfarina em relação aos indivíduos portadores do genótipo selvagem (1639GG) além disso indivíduos portadores do genótipo 1639GA utilizam doses de varfarina maiores que 1639AA.

Foi possível reforçar estes resultados por meio da associação da dose de varfarina semanal com o polimorfismo c.1639G>A no grupo tratamento que estava dentro da faixa terapêutica no dia da coleta. Indivíduos com genótipo

1639GG necessitam utilizar doses maiores de varfarina para se manterem na faixa terapêutica que os indivíduos 1639GA e 1639AA. Existe uma diminuição aproximada de 21 a 50% na dose de varfarina semanal para indivíduos que apresentam alelo mutado, respectivamente 1639GA e 1639AA. Essa diminuição também foi verificada em estudos na população iraniana, em que indivíduos dentro da faixa terapêutica da INR utilizavam doses menores quando apresentam o genótipo 1639AA.⁽¹¹⁰⁾ Segundo *Silveira* e colaboradores,⁽¹¹¹⁾ indivíduos que apresentam genótipo mutado 1639AA apresentam melhor resposta a varfarina. Em 2014, Nahar e colaboradores mostraram que 100% dos indivíduos que estudaram com genótipo 1639GA e 1639AA atingem um estado de estabilidade da INR.⁽¹¹²⁾

Diferente de alguns estudos,^(62, 92, 113, 114) neste trabalho não verificamos uma associação significativa entre a dose de varfarina e o SNP c.1173C>T (VKORC1), isso pode ser justificado pela casuística do estudo ser pequena para esta investigação. Entretanto, observamos aproximadamente 34% de redução na dose de varfarina semanal para indivíduos homozigotos mutado (1173TT), o que corrobora a literatura.^(2, 114)

Os resultados anteriores nos levou a analisar a associação da dose de varfarina semanal agrupando os indivíduos por presença do alelo mutado para ambos os polimorfismos do gene VKORC1. Verificamos que indivíduos portadores dos genótipos 1173CC/1639GG, 1173CC/1639GA e 1173CT/1639GG utilizam doses de varfarina aproximadamente 35% maior que indivíduos portadores dos genótipos 1173CT/1639GA, 1173TT/1639GA e 1173TT/1639AA. Estudos mostram que existe influência dos genótipos dos SNPs 1173C>T e 1639G>A na dose de varfarina,^(62, 66, 92) entretando não

encontramos na literatura estudos que correlacionem ambos os SNPs com a dose de varfarina. No entanto, deve ser considerado a possibilidade de um estudo multicêntrico regional que englobe o perfil genético individual dos principais polimorfismos que interferem no metabolismo da varfarina.

Encontra-se bem estabelecido na literatura que o trombo é estruturado por meio de elementos como as células endoteliais, proteínas plasmáticas e alterações no *shear stress*. Como o FVW desempenha um papel crítico tanto na trombose quanto no sangramento, níveis plasmáticos elevados desta proteína podem prever um evento trombótico.⁽¹¹⁵⁾ Investigamos os níveis plasmáticos do FVW, bem como sua atividade e a razão entre atividade e antígeno (FVW:CB/FVW:Ag) e verificamos que na população estudada os valores estavam dentro dos padrões de normalidade proposto pelo fabricante dos testes tanto para FVW:Ag (50 – 150 UI/dl)⁽⁷⁷⁾ quanto para FVW:CB (60 – 160%).^(78, 116)

Observamos que indivíduos com SAFP apresentam níveis mais baixos de FVW:Ag, FVW:CB e FVW:CB/FVW:Ag que indivíduos do grupo TVP e controle, contrapondo a literatura.^(115, 117, 118) Entretanto, em 2015, *Nascimento* e colaboradores demonstraram níveis mais baixos de FVW antígeno e atividade em grupo de pacientes com SAFP.⁽¹¹⁹⁾ Sabe-se que a atividade do FVW está correlacionada a sua estrutura e que os multímeros de alto peso molecular podem estar diminuídos nos pacientes com SAFP.^(118, 120)

Qualidade de vida é definida como satisfação individual ou felicidade associada a uma influência da saúde mental, física, emocional e social.⁽⁷²⁾ Nos últimos anos a avaliação da QVRS vem recebendo maior atenção devido ao aumento na expectativa de vida provocada pelos avanços na medicina.⁽¹²⁵⁾ O

tratamento com anticoagulante oral gera mudança de hábitos, aumenta o risco de sangramento e não promove diretamente um alívio sintomático.⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾ Portanto, sabe-se que histórico de trombose, bem como a anticoagulação geram impacto sobre a QVRS.^(80, 128, 129)

A qualidade de vida relacionada a saúde vem sendo estudada por meio de questionários, como o SF-36, utilizado neste trabalho. O SF-36 foi escolhido devido sua característica genérica, que permite ser usado em populações diversas, seja ela doente ou saudável, possibilitando também a comparação entre elas podendo ser agrupado em dimensões: física e mental.^(69, 70) Neste estudo inserimos uma população saudável, sem uso de medicamentos, para termos um parâmetro fisiológico de normalidade.

Como esperado, verificamos que, em relação ao grupo controle, os pacientes com SAFP e TVP apresentaram menor pontuação nos oito domínios e consequentemente nos dois componentes que compõem o questionário. Entre os três grupos, o que apresentou menor pontuação em praticamente todos os domínios foram os pacientes com TVP. O que nos faz acreditar na capacidade de adaptação dos pacientes frente à uma síndrome autoimune, com diversas consequências quando comparados a um evento trombótico como a TVP provocada.

De acordo com a literatura após um evento trombótico os indivíduos tendem a ter uma piora na qualidade de vida.^(130, 131) Em nosso estudo o grupo TVP apresentou a menor pontuação para o domínio aspectos físicos, esse fato pode ser explicado devido a dor causada pela trombose em veias profundas o que justifica o baixo score neste domínio e consequentemente no componente físico destes pacientes. Isso explica o escore <50 no domínio vitalidade, que

foi a segunda pontuação mais baixa para indivíduos com TVP e no componente mental como um todo.

O grupo SAFP também apresentou escore baixo no domínio aspectos físicos e vitalidade o que possivelmente afeta o estado geral de saúde, que também apresentou baixo escore para esse grupo. Esses dados corroboram com um estudo realizados em pacientes com SAFP que verificaram a vitalidade como o pior domínio, seguido do estado geral de saúde.^(132, 133) Embora ainda sejam escassos estudos comparando SAFP e população saudável, segundo Hernández-Molina *et al.*, indivíduos com SAFP tem impacto negativo sobre a QVRS devido, principalmente, a gravidade da trombose e a terapia com anticoagulantes.⁽¹³²⁾

Uma possível explicação para essa perspectiva entre SAFP e TVP poderia ser que para o paciente com uma síndrome ou doença crônica, sobreviver ou lidar com os fatores difíceis (controle da anticoagulação, dor no corpo, mudança de hábitos e de alimentação) impostos pela doença, podem dar aos pacientes a sensação de que são mais fortes, em relação as dores e limitações, e capazes de suportar mais do que os saudáveis.⁽¹³⁴⁾ Essa teoria foi descrita por Anthony *et al.*, que observaram melhora QVRS ao longo do tempo em pacientes com doença de mal prognóstico, concluiu que esses pacientes se adaptam à doença e suas limitações.⁽¹³⁵⁾

Um dos objetivos deste estudo estava no entendimento sobre o impacto das flutuações da INR sobre os escores do *SF-36* em usuários de varfarina. A literatura sobre esse assunto contempla o tempo de anticoagulação oral, mostrando que indivíduos há mais tempo utilizando anticoagulante tendem a atingir uma maior estabilidade da INR, sugerindo que poderia mostrar uma

melhora na QVRS.^(134, 136) Nosso estudo observou no grupo tratamento total que indivíduos que flutuaram mais, ou seja, estiveram mais vezes fora da faixa terapêutica, no período estudado, apresentaram menor escore no domínio estado geral de saúde quando comparado a indivíduos que nunca estiveram ou estiveram apenas uma vez fora de sua faixa terapêutica. Acreditamos que as flutuações da INR, além do possível efeito psicológico de estar sob o risco de um evento trombótico ou hemorrágico, podem vir a causar dores e desconfortos por prejudicar a circulação sanguínea.

O grupo SAFP, em conjunto com o menor escore para estado geral de saúde mostrou um menor escore no domínio capacidade funcional nos indivíduos que estiveram mais vezes fora de sua faixa terapêutica no período estudado.

Quando analisamos estado geral de saúde no grupo tratamento e capacidade funcional no grupo SAFP classificando os indivíduos em apenas abaixo, apenas acima e acima e abaixo da faixa terapêutica da INR, ao contrário do que esperávamos, observamos escores maiores para os indivíduos que flutuaram apenas acima da faixa terapêutica.

É necessário lembrar que, indivíduos que flutuam, ou seja, saem da faixa terapêutica recomendada da INR, correm riscos de apresentar um novo evento trombótico, quando a INR está abaixo da faixa terapêutica, ou um sangramento, quando a INR está acima da faixa terapêutica. Essas alterações na hemostasia, nos faz refletir sobre a possibilidade de isso vir a impactar o bem-estar físico e psicológico destes indivíduos.

Desde a década de 90 a importância da qualidade de vida na clínica do paciente vem sendo estudada⁽¹³⁷⁾ entretanto, a relação da QVRS com

anticoagulação oral começou a ser explorada apenas em 2015, por esse motivo a literatura ainda se mostra carente nesse assunto. Todavia, recentemente, em 2018, *Bartoli-Abdou* e colaboradores demonstraram, em uma população londrina, que a QVRS está associada a flutuações da INR e que indivíduos que se mantêm por mais tempo dentro de sua faixa terapêutica de INR apresentam uma melhor qualidade de vida.⁽¹³⁸⁾ Avaliando a QVRS dos indivíduos em relação a INR do dia da coleta da amostra, ou seja, quando o paciente respondeu o questionário, podemos observar que indivíduos dentro da faixa terapêutica tiveram pontuações significativamente maiores que indivíduos abaixo e acima da faixa terapêutica que apresentaram pontuações com valores próximos (~45).

Estudos mostram que existe necessidade de se entender a importância do tratamento para que haja uma boa adesão, principalmente em pacientes idosos.⁽¹³⁹⁾ No entanto, *Kim* e colaboradores demonstraram que na maioria das vezes o fator responsável pela causa da instabilidade da INR é desconhecido pelo paciente, quando comparado a fatores que eles relatam como mudanças alimentares e descumprimento do tratamento.⁽¹⁴⁰⁾ Além disso, mostram que quando os pacientes tem melhor conhecimento da doença e entendem qual a função do medicamento apresentam melhor controle da anticoagulação.⁽¹³⁸⁾

Pensando nisso, nossa próxima pergunta envolveu uma análise qualitativa entre as flutuações da INR e o grau de escolaridade do grupo tratamento. Corroborando a literatura, observamos que a maior porcentagem de indivíduos que estudaram até o ensino fundamental e/ou médio estiveram mais vezes fora da faixa terapêutica da INR no período estudado, quando comparado a indivíduos com ensino superior. Acreditamos que o grau de

instrução é importante para o uso correto do medicamento e possivelmente diminuição das flutuações da INR resultando na melhora da QVRS.

Considerações

Como a maioria dos trabalhos que envolvem pacientes, nosso estudo apresentou algumas limitações, entre elas a casuística, principalmente do grupo TVP, que pode ser justificada por alguns empecilhos durante para realização da coleta para pacientes ambulatoriais. Além disso, critérios de exclusão como comorbidades (diabetes, neoplasias, doenças hepáticas) e a escolha dos pacientes frente à participação na pesquisa influenciaram a casuística.

Apesar das limitações, o estudo nos permitiu observar que ainda há necessidade de se esclarecer alguns parâmetros relacionados ao tratamento com varfarina, principalmente à sua farmacogenética. Como temos na literatura estudos com algoritmos para o auxiliar na terapia com varfarina,^(50, 95, 97, 141) parece que a dosagem baseada em algoritmos pode subestimar a dose diária bem como a manutenção com o fármaco principalmente em indivíduos com trombofilia e trombose severa.⁽¹⁴²⁾ Fica mais evidente a necessidade de verificar a frequência dos polimorfismos que tem maior impacto sobre a dosagem de varfarina, em diversas populações, bem como o estudo da sua manutenção.

O estudo nos possibilitou avaliar a disfunção endotelial e os possíveis impactos da terapia com varfarina sob marcadores como FVW, mostrando a

necessidade de maiores estudos relacionados a esse parâmetro, sendo a análise de apenas um marcador um fator limitante.

Podemos estudar a QVRS ainda pouco explorada quando o assunto é anticoagulação oral e sua manutenção, o que nos dá possibilidades e mostram a importância clínica de se analisar com atenção essa variável, principalmente seus efeitos diante da terapia com varfarina. Além da possibilidade de se verificar como o grau de conhecimento impacta na manutenção da dosagem de varfarina, o que mostra a real importância do paciente em entender sua doença e a necessidade de se manter uma adesão adequada à anticoagulação.

Seria necessário, em conjunto com a equipe de nutrição e psicologia, um trabalho multidisciplinar para avaliar e acessar a dieta desses indivíduos bem como o comportamento dos pacientes frente a terapia com varfarina. Em resumo, podemos afirmar a imprescindível necessidade de uma equipe multidisciplinar, da clínica ao laboratório, para que haja uma anticoagulação eficaz. Com isso, alcançar um dos principais objetivos da medicina: melhora clínica com consequente melhoria da QVRS dos pacientes.

Após a análise dos dados obtidos neste estudo podemos concluir:

- 1 – Na população estudada houve maior incidência do genótipo selvagem dos SNPs c.430C>T e c.449G>A do gene CYP2C9. Já os SNPs c.1173C>T e c.1639G>A do gene VKORC1 a maior incidência foi de heterozigotos.
- 2 – Nosso estudo indica que a presença dos SNP c.1639G>A e c.1173C>T (VKORC1) estão associados a uma maior sensibilidade à varfarina. Essa maior sensibilidade é evidenciada em indivíduos que apresentam ambos os alelos mutados 1639A e 1173T.
- 3 – O SNP c.430C>T (CYP2C9) apresenta uma proteção sobre as flutuações da INR, visto que indivíduos que apresentam genótipo selvagem (430CC) flutuam mais que indivíduos que apresentam genótipo heterozigoto (430CT).
- 4 – Neste estudo observamos que a proteína do FVW bem como sua atividade e razão entre essas variáveis apresentam-se diminuídas nos portadores de SAFP em relação aos indivíduos sem histórico de trombose e indivíduos com histórico de TVP.
- 5 – Indivíduos com histórico de trombose apresentam uma pior QVRS quando comparada a indivíduos sem histórico de trombose. Comparando SAFP e TVP, indivíduos que tiveram TVP possui menor escore em praticamente todos os domínios e componentes do SF-36.
- 6 – Nos indivíduos com histórico de trombose, a QVRS apresenta-se pior para a maioria dos domínios e componentes do SF-36 nos indivíduos que estiveram mais vezes fora da faixa terapêutica da INR. Nos domínios mais afetados, entre apresentar INR acima, abaixo ou acima e abaixo da faixa terapêutica, indivíduos que já estiveram abaixo e acima da faixa terapêutica apresentaram

menor escore. Além disso, indivíduos dentro da faixa terapêutica da INR do dia da coleta apresentaram uma melhor QVRS, principalmente para o componente físico, quando comparado a quem estava abaixo ou acima da faixa terapêutica da INR.

7 – Quanto ao grau de escolaridade, podemos verificar que indivíduos que estudaram até o ensino fundamental ou médio apresentaram maior flutuação da INR do que indivíduos que cursaram ou estão cursando o ensino superior. Com este trabalho podemos inferir que o conhecimento pode vir a impactar a terapia anticoagulante com varfarina.

Anexo A – Características gerais dos indivíduos

ENTRADA	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	GRAU DE ESCOLARIDADE
SAFP1	ASC	36	Mulher	.
SAFP3	PLB	27	Homem	Médio
SAFP5	SRS	25	Homem	Fundamental
SAFP7	LCRS	20	Mulher	Superior
SAFP9	MJD	35	Homem	.
SAFP11	PFS	34	Mulher	Médio
SAFP13	LCVR	37	Mulher	Superior
SAFP15	JFC	26	Mulher	Médio
SAFP17	MEN	41	Mulher	.
SAFP19	PSM	24	Mulher	Superior
SAFP21	DOSV	53	Mulher	Médio
SAFP23	TRGM	55	Mulher	Médio
SAFP25	EAACB	32	Mulher	Médio
SAFP27	DGV	70	Mulher	Médio
SAFP29	JSF	39	Mulher	Médio
SAFP31	ENHS	35	Mulher	Médio
SAFP33	SCTFS	44	Mulher	.
SAFP35	AFM	50	Mulher	.
SAFP37	NEFM	57	Mulher	Médio
SAFP39	DRS	41	Homem	.
SAFP41	JAS	61	Homem	Médio
SAFP43	VNP	45	Mulher	Médio
SAFP45	DGS	55	Homem	.
SAFP47	FAPS	40	Mulher	Médio
SAFP49	JRMM	65	Homem	Médio
SAFP51	MHCZ	50	Mulher	Médio
SAFP53	WMS	58	Mulher	Fundamental
SAFP55	RAR	43	Homem	Superior
SAFP57	RMNP	54	Mulher	Médio
SAFP59	VV	46	Mulher	.
SAFP61	LHNL	49	Mulher	.
SAFP63	LCM	64	Homem	Superior
SAFP65	LCBP	60	Mulher	Médio
SAFP67	MV	45	Mulher	Fundamental
SAFP69	MPD	49	Mulher	Fundamental
SAFP71	SCS	49	Mulher	Médio
SAFP73	MLAQ	34	Mulher	Superior
SAFP75	BBO	30	Mulher	Médio
SAFP77	OJS	55	Homem	Fundamental
SAFP79	JGC	45	Mulher	Superior
SAFP81	VSG	49	Mulher	Médio
SAFP83	VSN	35	Homem	.
SAFP85	IMAS	56	Mulher	Médio
SAFP87	MCSS	41	Mulher	Médio
SAFP89	MROS	34	Mulher	Superior
SAFP91	SC	55	Homem	Médio
SAFP93	LRSS	31	Mulher	Fundamental
SAFP95	SRPP	60	Mulher	Médio
SAFP97	FSNJ	52	Homem	Superior
SAFP99	CMS	41	Mulher	Fundamental
SAFP101	MRGR	57	Mulher	.
SAFP103	MCCS	23	Mulher	Superior
SAFP105	EFF	41	Mulher	Médio
SAFP107	PCSM	26	Mulher	Superior
SAFP109	ISC	32	Mulher	Médio
SAFP111	SMJ	26	Mulher	Médio
SAFP113	ANC	38	Mulher	Médio
SAFP115	SF	25	Mulher	Superior
SAFP117	AGB	41	Homem	Fundamental
SAFP119	DBS	19	Mulher	Médio
SAFP121	JFM	36	Mulher	Médio
SAFP123	SPF	31	Mulher	.
SAFP125	MSO	68	Mulher	Fundamental
SAFP127	GVCS	23	Homem	Médio
SAFP129	RAP	30	Homem	.
SAFP131	SMCP	51	Mulher	Médio
SAFP133	BLA	20	Mulher	.
SAFP135	NDOS	68	Mulher	Fundamental
SAFP137	LVRM	37	Mulher	Superior
SAFP139	GS	55	Homem	Superior
SAFP141	AAPB	38	Mulher	Fundamental
SAFP143	APL	46	Mulher	.

ENTRADA	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	GRAU DE ESCOLARIDADE
SAFP145	ETS	39	Mulher	.
SAFP147	RCF	35	Mulher	Médio
SAFP149	RLL	44	Mulher	.
SAFP151	GLF	26	Homem	Médio
SAFP153	RR	65	Mulher	.
SAFP155	CRCS	38	Mulher	Fundamental
SAFP157	CSC	40	Homem	Fundamental
SAFP159	GSM	33	Mulher	Fundamental
TVP1	RB	35	Mulher	Fundamental
TVP2	LGL	56	Homem	Fundamental
TVP3	ZCB	63	Mulher	Fundamental
TVP4	ASQ	18	Homem	Fundamental
TVP5	ACR	56	Homem	Fundamental
TVP6	MERA	43	Mulher	Fundamental
TVP7	POR	25	Homem	Fundamental
TVP8	MBG	55	Homem	Fundamental
TVP9	ICM	48	Mulher	Fundamental
TVP10	SSV	29	Homem	Superior
TVP11	MMFS	37	Mulher	Médio
TVP12	MBSF	48	Mulher	Fundamental
TVP13	SDS	41	Mulher	Fundamental
TVP14	SMSD	60	Mulher	Fundamental
TVP15	RSL	52	Mulher	Fundamental
TVP16	MAS	40	Mulher	Médio
TVP17	CLS	56	Homem	Médio
TVP18	JTP	70	Homem	Fundamental
TVP19	CSS	30	Mulher	Fundamental
TVP20	FAS	63	Mulher	Fundamental
TVP21	DMS	27	Mulher	Médio
TVP22	ECAS	38	Mulher	Médio
TVP23	JJN	60	Homem	Fundamental
TVP24	NTM	63	Mulher	Fundamental
TVP25	ATA	53	Mulher	Médio
TVP26	CRPS	46	Mulher	Médio
TVP27	GWS	50	Homem	Fundamental
TVP28	EVT	45	Homem	Médio
TVP29	ECS	52	Mulher	Fundamental
TVP30	GSL	36	Mulher	Médio
TVP31	ISS	43	Mulher	Médio
TVP32	LAMS	30	Mulher	Superior
TVP33	DES	28	Mulher	Superior
TVP34	EFDm	63	Mulher	Médio
CTRL1	.	62	Homem	.
CTRL2	.	31	Mulher	.
CTRL3	.	41	Homem	.
CTRL4	.	34	Mulher	.
CTRL5	.	64	Homem	.
CTRL6	.	41	Homem	.
CTRL7	.	53	Mulher	.
CTRL8	.	53	Homem	.
CTRL9	.	34	Homem	.
CTRL10	.	35	Mulher	.
CTRL11	.	40	Homem	.
CTRL12	.	40	Mulher	.
CTRL13	.	32	Mulher	.
CTRL14	.	25	Homem	.
CTRL15	.	44	Homem	.
CTRL16	.	29	Homem	.
CTRL17	.	39	Homem	.
CTRL18	.	51	Mulher	.
CTRL19	.	31	Mulher	.
CTRL20	.	17	Homem	.
CTRL21	.	17	Mulher	.
CTRL22	.	17	Mulher	.
CTRL23	.	17	Mulher	.
CTRL24	.	17	Mulher	.
CTRL25	.	43	Homem	.
CTRL26	.	26	Homem	.
CTRL27	.	43	Homem	.
CTRL28	.	38	Mulher	.
CTRL29	.	36	Mulher	.
CTRL30	.	34	Homem	.
CTRL31	.	29	Homem	.

ENTRADA	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	GRAU DE ESCOLARIDADE
CTRL32	.	34	Mulher	.
CTRL33	.	62	Mulher	.
CTRL34	.	64	Homem	.
CTRL35	.	46	Homem	.
CTRL36	.	54	Homem	.
CTRL37	.	37	Homem	.
CTRL38	.	51	Homem	.
CTRL39	.	16	Mulher	.
CTRL40	.	17	Homem	.
CTRL41	.	17	Mulher	.
CTRL42	.	19	Mulher	.
CTRL43	.	45	Mulher	.
CTRL44	.	23	Homem	.
CTRL45	.	17	Homem	.
CTRL46	.	25	Mulher	.
CTRL47	.	36	Mulher	.
CTRL48	.	54	Mulher	.
CTRL49	.	50	Homem	.
CTRL50	.	38	Homem	.
CTRL51	.	45	Homem	.
CTRL52	.	61	Homem	.
CTRL53	.	33	Mulher	.
CTRL54	.	36	Mulher	.
CTRL55	.	18	Homem	.
CTRL56	.	40	Homem	.
CTRL57	.	34	Homem	.
CTRL58	.	35	Homem	.
CTRL59	.	43	Homem	.
CTRL60	.	35	Mulher	.
CTRL61	.	35	Mulher	.
CTRL62	.	45	Mulher	.
CTRL63	.	29	Mulher	.
CTRL64	.	25	Mulher	.
CTRL65	.	44	Homem	.
CTRL66	.	51	Mulher	.
CTRL67	.	38	Mulher	.
CTRL68	.	46	Mulher	.
CTRL69	.	60	Mulher	.
CTRL70	.	26	Homem	.
CTRL71	.	53	Homem	.
CTRL72	.	50	Homem	.
CTRL73	.	56	Mulher	.
CTRL74	.	53	Mulher	.
CTRL75	.	34	Homem	.
CTRL76	.	39	Homem	.
CTRL77	.	52	Homem	.
CTRL78	.	54	Mulher	.
CTRL79	.	53	Homem	.
CTRL80	.	40	Mulher	.
CTRL81	.	55	Mulher	.
CTRL82	.	23	Mulher	.
CTRL83	.	59	Homem	.
CTRL84	.	47	Homem	.
CTRL85	.	42	Mulher	.
CTRL86	.	20	Mulher	.
CTRL87	.	59	Homem	.
CTRL88	.	23	Homem	.
CTRL89	.	35	Mulher	.
CTRL90	.	28	Homem	.
CTRL91	.	24	Mulher	.
CTRL92	.	48	Homem	.
CTRL93	.	46	Mulher	.
CTRL94	.	35	Mulher	.
CTRL95	.	45	Mulher	.
CTRL96	.	26	Homem	.
CTRL97	.	44	Homem	.
CTRL98	.	67	Mulher	.
CTRL99	.	27	Mulher	.
CTRL100	.	25	Mulher	.
CTRL101	.	46	Homem	.
CTRL102	.	44	Mulher	.
CTRL103	.	59	Homem	.
CTRL104	.	60	Homem	.

ENTRADA	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	GRAU DE ESCOLARIDADE
CTRL105	.	39	Mulher	.
CTRL106	.	57	Homem	.
CTRL107	.	43	Homem	.
CTRL108	.	25	Mulher	.
CTRL109	.	52	Homem	.
CTRL110	.	51	Mulher	.
CTRL111	.	67	Homem	.
CTRL112	.	21	Homem	.
CTRL113	.	31	Homem	.
CTRL114	.	60	Homem	.
CTRL115	.	43	Mulher	.
CTRL116	.	30	Homem	.
CTRL117	.	32	Mulher	.
CTRL118	.	45	Homem	.
CTRL119	.	24	Mulher	.
CTRL120	.	57	Mulher	.
CTRL121	.	50	Homem	.
CTRL122	.	39	Homem	.
CTRL123	.	43	Homem	.
CTRL124	.	20	Homem	.
CTRL125	.	20	Homem	.
CTRL126	.	35	Mulher	.
CTRL127	.	67	Mulher	.
CTRL128	.	56	Mulher	.
CTRL129	.	53	Mulher	.
CTRL130	.	30	Homem	.
CTRL131	.	37	Mulher	.
CTRL132	.	47	Mulher	.
CTRL133	.	50	Homem	.
CTRL134	.	33	Mulher	.
CTRL135	.	29	Homem	.
CTRL136	.	33	Homem	.
CTRL137	.	43	Mulher	.
CTRL138	.	27	Homem	.
CTRL139	.	31	Mulher	.
CTRL140	.	20	Mulher	.
CTRL141	.	19	Homem	.
CTRL142	.	69	Homem	.
CTRL143	.	.	Homem	.
CTRL144	.	.	Homem	.
CTRL145	.	47	Homem	.
CTRL146	.	42	Mulher	.
CTRL147	.	34	Homem	.
CTRL148	.	52	Mulher	.
CTRL149	.	35	Homem	.
CTRL150	.	58	Homem	.
CTRL151	.	48	Mulher	.
CTRL152	.	16	Mulher	.
CTRL153	.	52	Mulher	.
CTRL154	.	.	Mulher	.
CTRL155	.	.	Homem	.
CTRL156	.	.	Homem	.
CTRL157	.	.	Homem	.
CTRL158	.	.	Mulher	.
CTRL159	.	.	Homem	.
CTRL160	.	48	Mulher	Superior
CTRL161	.	60	Mulher	Superior
CTRL162	.	32	Mulher	Superior
CTRL163	.	28	Mulher	Superior
CTRL164	.	52	Mulher	Superior
CTRL165	.	62	Mulher	Fundamental
CTRL166	.	21	Mulher	Superior
CTRL167	.	40	Mulher	Superior
CTRL168	.	32	Mulher	Superior
CTRL169	.	28	Homem	Superior
CTRL170	.	50	Mulher	Superior
CTRL171	.	22	Mulher	Superior
CTRL172	.	21	Mulher	Superior
CTRL173	.	49	Homem	Superior
CTRL174	.	31	Mulher	Superior
CTRL175	.	25	Homem	Superior
CTRL176	.	38	Mulher	Médio
CTRL177	.	28	Mulher	Médio

ENTRADA	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	GRAU DE ESCOLARIDADE
CTRL178	.	27	Mulher	Médio
CTRL179	.	21	Mulher	Superior
CTRL180	.	20	Mulher	Superior
CTRL181	.	45	Mulher	Superior
CTRL182	.	27	Homem	Fundamental
CTRL183	.	31	Mulher	Fundamental
CTRL184	.	31	Mulher	Fundamental
CTRL185	.	20	Mulher	Superior
CTRL186	.	42	Mulher	Médio
CTRL187	.	31	Mulher	Superior
CTRL188	.	41	Mulher	Superior
CTRL189	.	37	Homem	Superior
CTRL190	.	30	Homem	Superior
CTRL191	.	51	Homem	Superior
CTRL192	.	50	Homem	Superior
CTRL193	.	26	Mulher	Superior
CTRL194	.	30	Homem	Superior
CTRL195	.	64	Mulher	Superior
CTRL196	.	22	Homem	Superior
CTRL197	.	47	Homem	Médio
CTRL198	.	34	Homem	Superior
CTRL199	.	35	Mulher	Superior
CTRL200	.	44	Homem	Superior
CTRL201	.	20	Homem	Médio
CTRL202	.	29	Homem	Médio
CTRL203	.	34	Mulher	Superior
CTRL204	.	40	Homem	Superior
CTRL205	.	50	Homem	Superior
CTRL206	.	54	Mulher	Superior
CTRL207	.	31	Homem	Superior
CTRL208	.	41	Homem	Superior
CTRL209	.	35	Mulher	Superior
CTRL210	.	29	Mulher	Superior
CTRL211	.	52	Mulher	Superior
CTRL212	.	31	Homem	Superior
CTRL213	.	34	Mulher	Superior
CTRL214	.	35	Mulher	Superior
CTRL215	.	52	Mulher	Médio
CTRL216	.	36	Mulher	Médio
CTRL217	.	35	Mulher	Médio
CTRL218	.	22	Homem	Médio
CTRL219	.	20	Mulher	Superior
CTRL220	.	46	Mulher	Superior
CTRL221	.	61	Mulher	Superior
CTRL222	.	52	Mulher	Superior
CTRL223	.	58	Mulher	Superior
CTRL224	.	53	Mulher	Médio
CTRL225	.	34	Mulher	Médio
CTRL226	.	22	Mulher	Superior
CTRL227	.	22	Mulher	Superior
CTRL228	.	22	Mulher	Superior
CTRL229	.	35	Mulher	Médio
CTRL230	.	23	Mulher	Superior
CTRL231	.	36	Mulher	Superior
CTRL232	.	19	Mulher	Superior
CTRL233	.	51	Mulher	Superior
CTRL234	.	41	Homem	Médio
CTRL235	.	54	Mulher	Superior
CTRL236	.	29	Mulher	Superior
CTRL237	.	36	Mulher	Médio
CTRL238	.	36	Mulher	Médio
CTRL239	.	40	Mulher	Superior
CTRL240	.	29	Mulher	Superior
CTRL241	.	30	Homem	Superior
CTRL242	.	37	Mulher	Superior
CTRL243	.	58	Homem	Superior
CTRL244	.	47	Homem	Superior
CTRL245	.	54	Homem	Superior
CTRL246	.	49	Homem	Superior
CTRL247	.	37	Mulher	Médio
CTRL248	.	36	Homem	Superior
CTRL249	.	34	Homem	Médio
CTRL250	.	30	Homem	Médio

ENTRADA	INICIAIS	IDADE (anos)	SEXO	GRAU DE ESCOLARIDADE
CTRL251	.	51	Homem	Superior
CTRL252	.	30	Homem	Superior
CTRL253	.	33	Mulher	Superior
CTRL254	.	25	Mulher	Superior
CTRL255	.	29	Mulher	Médio
CTRL256	.	49	Mulher	Superior
CTRL257	.	41	Homem	Médio
CTRL258	.	34	Mulher	Superior
CTRL259	.	29	Homem	Superior
CTRL260	.	36	Homem	Médio
CTRL261	.	30	Mulher	Superior
CTRL262	.	35	Mulher	Superior
CTRL263	.	22	Mulher	Superior
CTRL264	.	33	Mulher	Superior
CTRL265	.	30	Mulher	Superior
CTRL266	.	23	Homem	Superior
CTRL267	.	38	Mulher	Superior
CTRL268	.	19	Homem	Superior
CTRL269	.	19	Mulher	Superior
CTRL270	.	19	Mulher	Superior
CTRL271	.	20	Homem	Superior
CTRL272	.	45	Homem	Superior
CTRL273	.	22	Homem	Superior

Os indivíduos controles de 1 a 159 não responderam e não foram incluídos na análise referente ao grau de escolaridade.

SAFP = Síndrome antifosfolípide primária; TVP = Trombose venosa profunda; CTRL = controle

ENTRADA	INICIAIS	c.430C>T	c.449G>A	c.1173C>T	c.1639G>A	FVW:Ag	FVW:CB	FVW:CB/ FVW:Ag
SAFP1	ASC	CC	GG	CT	GA	78,76	100,22	1,27
SAFP3	PLB	CC	GG	CT	GA	77,58	94,71	1,22
SAFP5	SRS	CT	GG	CT	GA	57,38	58,08	1,01
SAFP7	LCRS	CT	GG	CC	GG	69,90	87,15	1,25
SAFP9	MJD	CC	GG	TT	GA	77,07	94,51	1,23
SAFP11	PFS	CC	GG	CT	GA	52,90	65,81	1,24
SAFP13	LCVR	CC	GG	CT	GA	76,96	96,81	1,26
SAFP15	JFC	CC	GG	CC	GG	74,02	97,37	1,32
SAFP17	MEN	CT	GG	.	GG	77,73	93,92	1,21
SAFP19	PSM	CT	GG	CT	GA	69,80	92,75	1,33
SAFP21	DOSV	CC	GG	CC	GG	75,38	90,37	1,20
SAFP23	TRGM	CC	GG	CT	GA	79,87	96,38	1,21
SAFP25	EAACB	CC	GG	.	GG	71,26	72,68	1,02
SAFP27	DGV	CT	GG	CT	GA	79,62	96,80	1,22
SAFP29	JSF	CC	GG	CC	GG	66,96	69,73	1,04
SAFP31	ENHS	CC	GG	CC	GG	77,22	79,51	1,03
SAFP33	SCTFS	CC	GG	CC	GG	73,55	75,64	1,03
SAFP35	AFM	CT	GG	.	GA	79,24	90,27	1,14
SAFP37	NEFM	CC	GG	TT	GA	79,35	92,64	1,17
SAFP39	DRS	CT	GG	.	GG	74,08	68,31	0,92
SAFP41	JAS	CC	GG	.	AA	73,62	61,37	0,83
SAFP43	VNP	CC	GG	.	GA	77,11	78,85	1,02
SAFP45	DGS	CC	GG	.	GA	75,86	79,07	1,04
SAFP47	FAPS	CT	GG	CT	GA	70,55	61,17	0,87
SAFP49	JRMM	CT	GG	.	GA	78,52	80,34	1,02
SAFP51	MHCZ	CC	GG	CC	GG	75,04	62,28	0,83
SAFP53	WMS	CC	GG	.	GG	76,66	69,28	0,90
SAFP55	RAR	CC	GG	CT	GA	77,35	78,16	1,01
SAFP57	RMNP	CC	GG	CT	GA	75,30	56,12	0,75
SAFP59	VV	CC	GG	CC	GG	67,23	47,46	0,71
SAFP61	LHNL	CC	GG	CT	GA	75,63	65,76	0,87
SAFP63	LCM	CC	GG	CT	GA	71,22	55,75	0,78
SAFP65	LCBP	CC	GG	CT	GA	76,04	62,62	0,82
SAFP67	MV	CT	GG	CC	GG	76,14	64,48	0,85
SAFP69	MPD	CC	GG	TT	AA	78,15	68,06	0,87
SAFP71	SCS	CC	GG	CC	GG	75,42	56,25	0,75
SAFP73	MLAQ	CC	GG	CC	GG	78,56	67,17	0,85
SAFP75	BBO	CC	GG	CC	GA	75,10	46,12	0,61
SAFP77	OJS	CC	GG	CC	GG	80,13	61,91	0,77
SAFP79	JGC	CT	GG	CT	GA	77,60	58,24	0,75
SAFP81	VSG	CC	GG	CT	GA	90,86	79,84	0,88
SAFP83	VSN	CC	GG	CT	GA	82,17	77,68	0,95
SAFP85	IMAS	CT	GG	CT	GA	90,11	78,93	0,88
SAFP87	MCSS	CC	GG	.	GA	90,09	78,93	0,88
SAFP89	MROS	CT	GG	.	AA	74,47	73,04	0,98
SAFP91	SC	CC	GG	.	GA	87,42	77,04	0,88
SAFP93	LRSS	CC	GG	CC	GG	79,17	72,09	0,91
SAFP95	SRPP	CC	GG	.	GA	90,96	77,31	0,85
SAFP97	FSNJ	CC	GG	.	GG	91,27	78,71	0,86
SAFP99	CMS	CC	GG	CT	GA	90,97	79,48	0,87
SAFP101	MRGR	CT	GG	.	GA	89,91	78,34	0,87
SAFP103	MCCS	CC	GA	CC	GG	90,80	78,29	0,86
SAFP105	EFF	CC	GG	.	GA	86,54	74,58	0,86
SAFP107	PCSM	CC	GG	.	GG	82,60	71,49	0,87
SAFP109	ISC	CC	GG	.	GG	75,85	69,60	0,92
SAFP111	SMJ	CC	GG	CC	GG	76,42	69,21	0,91
SAFP113	ANC	CC	GG	CC	GG	84,96	73,17	0,86
SAFP115	SF	CC	GG	CT	GA	81,06	68,55	0,85
SAFP117	AGB	CC	GG	TT	AA	69,64	56,11	0,81
SAFP119	DBS	CT	GG	CT	GA	90,70	76,64	0,84
SAFP121	JFM	CC	GG	TT	GA	86,77	69,91	0,81
SAFP123	SPF	CC	GG	.	GA	80,18	66,32	0,83
SAFP125	MSO	CC	GG	CT	GA	70,74	58,67	0,83
SAFP127	GVCS	CC	GG	CT	GA	85,04	74,34	0,87
SAFP129	RAP	CT	GG	.	.	87,58	77,67	0,89
SAFP131	SMCP	CC	GG	CT	GA	78,21	70,89	0,91
SAFP133	BLA	CC	GG	CT	GG	82,02	67,85	0,83
SAFP135	NDOS	CT	GA	.	GG	89,01	86,00	0,97
SAFP137	LVRM	CT	GG	TT	AA	72,45	63,96	0,88
SAFP139	GS	CC	GG	TT	AA	74,79	116,27	1,55
SAFP141	AAPB	CC	GG	CC	GA	61,07	59,67	0,98
SAFP143	APL	CT	GG	CT	GA	70,58	85,40	1,21
SAFP145	ETS	CC	GG	CC	GG	101,20	90,10	0,89

SAFP147	RCF	CT	GG	TT	AA	90,28	77,96	0,86
SAFP149	RLL	CT	GG	CC	GG	93,07	69,35	0,75
SAFP151	GLF	CC	GG	CC	GA	99,89	79,83	0,80
SAFP153	RR	CC	GG	CC	GG	104,00	101,50	0,98
SAFP155	CRCS	CC	GG	CC	GG	100,34	96,07	0,96
SAFP157	CSC	CT	GG	CT	GG	100,72	81,04	0,80
SAFP159	GSM	CC	GG	CT	GA	85,00	57,03	0,67
TVP1	RB	CC	GG	CT	GA	.	.	.
TVP2	LGL	CC	GG	CT	GA	.	.	.
TVP3	ZCB	CC	GG	.	GA	.	.	.
TVP4	ASQ	CT	GG	TT	AA	99,40	112,00	1,13
TVP5	ACR	CC	GG	TT	AA	88,80	114,20	1,29
TVP6	MERA	CC	GG	CT	GG	105,60	170,60	1,62
TVP7	POR	CC	GG	CT	GA	88,90	128,00	1,44
TVP8	MBG	CC	GG	TT	AA	91,00	165,30	1,82
TVP9	ICM	CC	GA	CT	GA	81,70	141,30	1,73
TVP10	SSV	CC	GG	CT	GG	84,40	91,50	1,08
TVP11	MMFS	CC	GG	CT	GG	93,30	144,00	1,54
TVP12	MBSF	CC	GG	CT	GA	77,80	74,60	0,96
TVP13	SDS	.	GG	TT	.	94,10	134,60	1,43
TVP14	SMSD	CC	GG	CT	GG	95,50	150,20	1,57
TVP15	RSL	CC	GG	CT	GG	109,60	135,50	1,24
TVP16	MAS	CC	GG	CT	GG	82,60	140,40	1,70
TVP17	CLS	CC	GG	CT	GG	72,90	118,20	1,62
TVP18	JTP	CC	GG	CT	GG	80,00	176,00	2,20
TVP19	CSS	CC	GG	CT	GA	101,20	136,90	1,35
TVP20	FAS	CC	GG	CT	GA	80,00	130,20	1,63
TVP21	DMS	CC	GG	CT	GG	74,20	102,60	1,38
TVP22	ECAS	CC	GG	CT	GA	69,40	97,30	1,40
TVP23	JJN	CC	GG	CT	GA	88,40	159,00	1,80
TVP24	NTM	CC	GG	CT	GG	91,10	144,40	1,59
TVP25	ATA	CC	GG	CT	GA	82,20	139,10	1,69
TVP26	CRPS	CC	GG	CT	GG	125,90	124,40	0,99
TVP27	GWS	CC	GG	CT	GG	88,80	145,70	1,64
TVP28	EVT	CC	GG	CT	GA	.	.	.
TVP29	ECS	CC	GG	CT	GA	140,10	115,10	0,82
TVP30	GSL	CC	GG	CT	GG	119,70	155,50	1,30
TVP31	ISS	CT	GG	CT	GA	156,90	143,50	0,91
TVP32	LAMS	CT	GG	CT	GA	90,60	134,60	1,49
TVP33	DES	CC	GG	CT	GG	90,20	132,40	1,47
TVP34	EFDM	CC	GA	CT	GA	107,40	166,20	1,55
CTRL1	.	CC	GG	CT	AA	90,40	143,18	1,58
CTRL2	.	CC	GG	CT	AA	90,27	96,54	1,07
CTRL3	.	CT	GG	CT	GA	71,20	152,60	2,14
CTRL4	.	CC	GG	CT	AA	22,26	38,50	1,73
CTRL5	.	CC	GG	CT	GG	85,92	.	.
CTRL6	.	CT	GG	CT	GA	118,96	124,70	1,05
CTRL7	.	CC	GG	CT	GG	89,40	77,79	0,87
CTRL8	.	CC	GG	CT	GA	99,45	99,72	1,00
CTRL9	.	CT	GG	CT	GA	102,40	113,31	1,11
CTRL10	.	CT	GG	CT	GA	68,26	54,70	0,80
CTRL11	.	CT	GG	TT	AA	91,24	127,76	1,40
CTRL12	.	CC	GG	CT	GA	82,92	106,89	1,29
CTRL13	.	CC	GG	CT	GA	91,33	84,66	0,93
CTRL14	.	CC	GG	CT	GA	60,57	.	.
CTRL15	.	CC	GG	TT	AA	104,78	105,38	1,01
CTRL16	.	CT	GG	TT	AA	85,14	79,80	0,94
CTRL17	.	CC	GG	CT	GA	84,92	60,28	0,71
CTRL18	.	CC	GG	CT	GA	103,32	114,23	1,11
CTRL19	.	CC	GG	CT	GA	90,16	109,72	1,22
CTRL20	.	CC	GG	CT	AA	85,70	94,75	1,11
CTRL21	.	CT	GG	.	GA	117,30	138,23	1,18
CTRL22	.	CC	GG	.	GA	99,72	111,20	1,12
CTRL23	.	CC	GG	.	GG	77,03	.	.
CTRL24	.	CT	GG	.	AA	68,42	98,44	1,44
CTRL25	.	CC	GG	CT	GA	.	140,17	.
CTRL26	.	CC	GG	CC	GG	.	123,05	.
CTRL27	.	CC	GG	TT	AA	73,80	128,40	1,74
CTRL28	.	CC	GG	CC	GG	77,56	114,74	1,48
CTRL29	.	CC	GG	CT	GA	94,10	153,70	1,63
CTRL30	.	CC	GG	CT	GA	.	160,10	.
CTRL31	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL32	.	CC	GG	CC	GG	.	135,75	.
CTRL33	.	CC	GG	CT	GA	72,00	144,97	2,01

CTRL34	.	CC	GG	CT	GA	68,50	157,20	2,29
CTRL35	.	CT	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL36	.	CC	GG	TT	AA	.	160,98	.
CTRL37	.	CC	GA	CT	GA	.	.	.
CTRL38	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL39	.	CC	GG	CC	GG	.	.	.
CTRL40	.	CC	GG	CT	GG	.	115,49	.
CTRL41	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL42	.	CC	GG	CT	GA	81,15	129,02	1,59
CTRL43	.	CT	GG	CT	GG	80,66	146,07	1,81
CTRL44	.	CT	GG	CT	GA	.	172,45	.
CTRL45	.	CC	GG	CT	GA	.	92,91	.
CTRL46	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL47	.	CT	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL48	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL49	.	CT	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL50	.	CC	GG	CT	GG	102,59	115,39	1,12
CTRL51	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL52	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL53	.	CT	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL54	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL55	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL56	.	CC	GG	CT	GG	96,57	124,77	1,29
CTRL57	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL58	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL59	.	CC	GG	CT	GG	.	34,24	.
CTRL60	.	CC	GG	CT	GA	.	87,99	.
CTRL61	.	CC	GG	CT	GA	.	110,43	.
CTRL62	.	CC	GG	CT	GG	.	111,44	.
CTRL63	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL64	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL65	.	CT	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL66	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL67	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL68	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL69	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL70	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL71	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL72	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL73	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL74	.	CC	GG	CT	AA	.	.	.
CTRL75	.	CC	GG	CC	GG	.	.	.
CTRL76	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL77	.	CC	GG	CT	GG	108,30	128,07	1,18
CTRL78	.	TT	GG	TT	AA	.	153,37	.
CTRL79	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL80	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL81	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL82	.	CT	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL83	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL84	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL85	.	CT	GG	CC	GG	.	.	.
CTRL86	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL87	.	CT	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL88	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL89	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL90	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL91	.	CC	GG	CT	AA	.	.	.
CTRL92	.	CC	GA	CT	GA	.	.	.
CTRL93	.	CC	GG	CT	.	106,81	170,14	1,59
CTRL94	.	CC	GG	TT	AA	98,10	182,06	1,86
CTRL95	.	CT	GG	CT	GG	83,93	145,70	1,74
CTRL96	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL97	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL98	.	CT	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL99	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL100	.	CC	GG	TT	AA	80,44	159,03	1,98
CTRL101	.	CC	GG	CT	GA	83,42	143,25	1,72
CTRL102	.	CT	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL103	.	CT	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL104	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL105	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL106	.	CT	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL107	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.

CTRL108	.	.	.	CT	GA	.	.	.
CTRL109	.	.	.	TT	AA	55,43	82,34	1,49
CTRL110	.	.	.	CT	.	.	.	.
CTRL111	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL112	.	CC	GG	CT	GG	90,77	140,63	1,55
CTRL113	.	CT	GG	CT	GG	49,21	124,65	2,53
CTRL114	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL115	.	CC	GG	TT	AA	84,56	126,06	1,49
CTRL116	.	CC	GG	CT	GA	104,90	166,22	1,58
CTRL117	.	CC	GG	CT	GG	78,98	.	.
CTRL118	.	CT	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL119	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL120	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL121	.	CC	GG	CT	GA	75,23	.	.
CTRL122	.	CC	GG	CT	GG	93,78	168,59	1,80
CTRL123	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL124	.	CC	GG	CT	GG	97,46	169,60	1,74
CTRL125	.	.	.	.	.	.	.	.
CTRL126	.	CC	GG	.	GA	.	.	.
CTRL127	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL128	.	CT	GG	CT	GG	85,18	165,37	1,94
CTRL129	.	CC	GG	CT	GG	94,56	.	.
CTRL130	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL131	.	CT	GG	CT	GA	98,30	129,79	1,32
CTRL132	.	CC	GG	CT	GG	102,71	166,93	1,63
CTRL133	.	CC	GG	TT	AA	99,87	142,68	1,43
CTRL134	.	CC	GG	CT	GA	.	.	.
CTRL135	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL136	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL137	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL138	.	CC	GG	CT	GG	93,95	157,69	1,68
CTRL139	.	CC	GG	CT	GG	.	.	.
CTRL140	.	CC	GG	CT	GA	69,40	95,50	1,38
CTRL141	.	CC	GG	CT	GA	65,20	132,19	2,03
CTRL142	.	CC	GG	CT	GG	101,71	220,75	2,17
CTRL143	.	CC	GG	CT	GG	42,73	57,60	1,35
CTRL144	.	CC	GA	CT	GG	97,43	155,41	1,60
CTRL145	.	CC	GG	CT	GA	65,30	146,10	2,24
CTRL146	.	CT	GG	CT	GA	81,70	107,10	1,31
CTRL147	.	CC	GG	CT	GA	83,88	126,38	1,51
CTRL148	.	CT	GG	CT	GG	76,40	108,00	1,41
CTRL149	.	CC	GG	CT	GA	97,99	133,34	1,36
CTRL150	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL151	.	CC	GG	CT	GG	74,70	100,40	1,34
CTRL152	.	CC	GG	CT	GA	58,59	104,04	1,78
CTRL153	.	CC	GG	TT	AA	.	.	.
CTRL154	.	CC	GG	CT	GA	63,12	95,30	1,51
CTRL155	.	CC	GG	CT	GG	118,38	140,44	1,19
CTRL156	.	CC	GG	CT	GG	81,20	170,64	2,10
CTRL157	.	CC	GG	CT	GA	101,55	107,80	1,06
CTRL158	.	CC	GG	CT	GA	100,91	171,33	1,70
CTRL159	.	CC	GG	.	.	97,51	110,78	1,14

SAFP = Síndrome antifosfolípide primária; TVP = Trombose venosa profunda; CTRL = controle

Anexo C – Dose de varfarina individual e dados da INR

ENTRADA	DOSE DE VARFARINA (mg/sem.)	INR						TOTAL FORA DA FT
		DIA DA COLETA	FAIXA TERAPÊUTICA	MENSURADO EM 6 MESES	DENTRO DA FT	ABAIXO DA FT	ACIMA DA FT	
SAFP1	52,50	2,04	2,5-3,0	10	0	3	7	10
SAFP3	35,00	1,88	2,5-3,5	10	1	9	0	10
SAFP5	52,50	3,52	2,5-3,5	3	2	0	1	3
SAFP7	35,00	3,29	2,5-3,5	4	1	3	0	4
SAFP9	30,00	2,73	2,5-3,0	5	2	3	0	5
SAFP11	35,00	2,21	2,5-3,5	4	3	1	0	1
SAFP13	70,00	0,99	2,0-3,0	3	2	1	0	1
SAFP15	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP17	52,50	1,22	2,0-3,0	4	4	0	0	0
SAFP19	35,00	2,86	2,0-3,0	3	3	0	0	0
SAFP21	35,00	2,38	2,0-3,0	11	4	6	1	7
SAFP23	35,00	2,38	2,5-3,5	2	1	1	0	1
SAFP25	52,50	2,01	2,0-3,0	9	6	2	1	3
SAFP27	35,00	2,06	2,0-3,0	2	1	1	0	1
SAFP29	52,50	0,97	2,0-3,0	7	5	1	1	2
SAFP31	105,00	2,58	2,5-3,0	3	0	2	1	3
SAFP33	105,00	3,28	3,0-4,0	4	1	3	0	3
SAFP35	35,00	1,95	2,0-3,0	2	1	1	0	1
SAFP37	70,00	3,34	2,0-3,0	3	0	1	2	3
SAFP39	35,00	2,28	2,0-3,0	4	4	0	0	0
SAFP41	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP43	35,00	1,46	2,0-3,0	3	0	3	0	3
SAFP45	52,50	2,85	2,0-3,0	4	4	0	4	0
SAFP47	52,50	2,49	2,0-3,0	4	0	2	2	4
SAFP49	35,00	3,09	3,5-4,0	3	0	3	0	3
SAFP51	85,00	2,66	2,0-3,0	3	1	2	0	2
SAFP53	70,00	1,55	2,0-3,0	3	1	2	0	2
SAFP55	52,50	2,85	2,5-3,0	3	3	0	0	0
SAFP57	52,50	2,34	2,0-3,0	5	2	1	2	3
SAFP59	27,50	3,12	2,0-3,0	3	2	1	0	1
SAFP61	52,50	3,09	2,5-3,5	7	0	6	1	7
SAFP63	32,50	3,28	2,5-3,5	4	2	0	2	2
SAFP65	30,00	2,82	2,0-3,0	3	2	0	1	1
SAFP67	75,00	2,61	2,5-3,5	4	3	1	0	1
SAFP69	47,50	3,52	2,0-3,0	8	0	1	7	8
SAFP71	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP73	70,00	2,35	3,0-3,5	6	2	3	1	4
SAFP75	70,00	1,24	2,0-3,0	4	1	3	0	3
SAFP77	52,50	2,58	2,0-3,0	5	3	0	2	2
SAFP79	35,00	2,18	2,0-3,0	4	4	0	0	0
SAFP81	105,00	1,68	2,0-3,0	6	2	2	2	4
SAFP83	52,50	3,41	3,0-4,0	4	4	0	0	0
SAFP85	70,00	4,04	2,5-3,5	5	0	0	5	5
SAFP87	35,00	1,86	2,0-3,0	5	4	1	0	1
SAFP89	17,50	2,2	3,5-4,0	11	0	11	0	11
SAFP91	47,50	2,62	2,0-3,0	4	0	1	3	4
SAFP93	25,00	2,2	2,0-3,0	4	2	0	2	2
SAFP95	70,00	0,97	2,0-3,0	2	0	2	0	2
SAFP97	52,50	3,34	2,0-3,0	6	4	0	2	2
SAFP99	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP101	52,50	2,99	2,5-3,5	7	1	3	3	6
SAFP103	21,00	2,44	2,0-3,0	3	3	0	0	0
SAFP105	52,50	2,4	2,0-3,0	3	1	0	2	2
SAFP107	120,00	1,93	2,0-3,0	4	0	3	1	4
SAFP109	105,00	2,31	2,0-3,0	3	2	0	1	1
SAFP111	.	.	.	.	.	.	0	0
SAFP113	35,00	1,69	2,0-3,0	2	1	0	1	1
SAFP115	35,00	1,54	2,0-3,0	7	5	2	0	2
SAFP117	35,00	2,69	2,0-3,0	4	2	1	1	2
SAFP119	27,50	1,11	2,0-3,0	7	0	7	0	7
SAFP121	35,00	1,38	2,0-3,0	5	1	1	3	4
SAFP123	105,00	1,17	3,0-4,0	1	0	1	0	1
SAFP125	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP127	15,00	2,44	2,0-3,0	7	5	0	2	2
SAFP129	55,00	2,04	2,0-3,0	3	3	0	0	0
SAFP131	15,00	2,21	2,0-3,0	7	0	4	3	7
SAFP133	35,00	3,32	2,0-3,0	4	1	0	3	3
SAFP135	52,50	2,43	2,0-3,0	5	2	0	3	3
SAFP137	17,50	2,19	2,0-3,0	4	3	1	0	1

SAFP139	22,50	3,58	2,0-3,0	4	3	0	1	1
SAFP141	30,00	1,49	2,0-3,0	4	1	2	1	3
SAFP143	35,00	1,43	2,0-3,0	7	2	2	3	5
SAFP145	80,00	0,98	2,0-3,0	2	1	0	1	1
SAFP147	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP149	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP151	52,50	2,61	2,5-3,5	3	1	0	2	2
SAFP153	70,00	2,25	2,0-3,0	5	3	1	1	2
SAFP155	87,50	3,45	2,0-3,0	3	1	1	1	2
SAFP157	55,00	2,24	2,0-3,0	5	3	2	0	2
SAFP159	.	.	.	.	.	.	.	.
TVP1	70	6,16	2,0-3,0	5	4	2	2	1
TVP2	35	3,72	2,0-3,0	2	0	1	1	2
TVP3	52,5	2,7	2,0-3,0	3	1	1	1	2
TVP4	35	1,21	2,0-3,0	2	1	0	1	1
TVP5	26	7,46	2,0-3,0	1	0	0	1	1
TVP6	35	1,63	2,0-3,0	2	0	2	0	2
TVP7	35	0,95	2,0-3,0	5	1	4	0	4
TVP8	35	4,65	2,0-3,0	6	0	3	3	6
TVP9	35	3,43	2,0-3,0	5	2	0	3	3
TVP10	50	2,19	2,0-3,0	4	2	2	0	2
TVP11	70,00	0,95	2,0-3,0	5	0	5	0	5
TVP12	120,00	2,15	2,0-3,0	5	3	2	0	2
TVP13	70,00	8,3	2,0-3,0	4	0	2	2	4
TVP14	52,50	2,85	2,0-3,0	12	2	10	0	10
TVP15	75,00	1,13	2,0-3,0	3	0	3	0	3
TVP16	45,00	2,9	2,0-3,0	4	2	0	2	2
TVP17	35,00	3,14	2,0-3,0	17	0	12	5	17
TVP18	57,50	2,48	2,0-3,0	5	3	2	0	2
TVP19	52,50	1,51	2,0-3,0	3	0	3	0	3
TVP20	40,00	2,79	2,0-3,0	11	3	6	2	8
TVP21	57,50	1,89	2,0-3,0	7	3	4	0	4
TVP22	35,00	2,13	2,0-3,0	3	3	0	0	0
TVP23	40,00	2,16	2,0-3,0	4	2	1	1	2
TVP24	52,50	1,74	2,0-3,0	3	0	3	0	3
TVP25	52,50	1,03	2,0-3,0	1	0	1	0	1
TVP26	70,00	2,98	2,0-3,0	10	4	4	2	6
TVP27	70,00	2,99	2,0-3,0	3	2	0	1	1
TVP28	42,50	3,21	2,0-3,0	8	3	2	3	5
TVP29	40,00	2,43	2,0-3,0	4	3	1	0	1
TVP30	47,50	2,49	2,0-3,0	5	3	2	0	2
TVP31	35,00	6,52	2,0-3,0	3	1	1	1	2
TVP32	30,00	2,51	2,0-3,0	4	3	1	0	1
TVP33	42,50	1,01	2,0-3,0	8	1	4	3	7
TVP34	35,00	3,51	2,0-3,0	7	1	1	5	6

SAFP = Síndrome antifosfolípide primária; TVP = Trombose venosa profunda; FT = faixa terapêutica; INR = razão normalizada internacional

Anexo D – Escores do questionário SF-36 de QVRS

ENTRADA	CF	CM	CF	AF	AE	DOR	VIT	SM	AS	EGS
SAFP1	40,89	48,01	21,05	25,00	40,00	80,00	38,89	63,16	50,00	37,50
SAFP3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP5	99,15	91,81	100,00	100,00	100,00	100,00	77,78	89,47	100,00	96,59
SAFP7	30,72	49,55	42,11	0,00	80,00	41,00	33,33	47,37	37,50	39,77
SAFP9	16,24	26,44	31,58	0,00	20,00	22,00	16,67	31,58	37,50	11,36
SAFP11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP13	100,00	79,52	100,00	100,00	40,00	100,00	83,33	94,74	100,00	100,00
SAFP15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP17	39,60	49,40	52,63	25,00	40,00	41,00	44,44	63,16	50,00	39,77
SAFP19	44,45	22,48	94,74	25,00	40,00	41,00	11,11	26,32	12,50	17,05
SAFP21	83,36	89,04	36,84	100,00	100,00	100,00	66,67	89,47	100,00	96,59
SAFP23	16,14	33,29	0,00	0,00	20,00	10,00	50,00	63,16	0,00	54,55
SAFP25	66,69	33,59	78,95	100,00	40,00	31,00	55,56	26,32	12,50	56,82
SAFP27	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP29	30,82	47,11	36,84	0,00	20,00	41,00	50,00	68,42	50,00	45,45
SAFP31	61,81	87,72	63,16	50,00	100,00	100,00	66,67	84,21	100,00	34,09
SAFP33	25,65	52,81	15,79	0,00	20,00	30,00	83,33	57,89	50,00	56,82
SAFP35	60,55	82,46	100,00	0,00	100,00	74,00	66,67	63,16	100,00	68,18
SAFP37	13,97	10,34	15,79	0,00	20,00	31,00	5,56	15,79	0,00	9,09
SAFP39	56,39	41,85	94,74	0,00	0,00	74,00	55,56	36,84	75,00	56,82
SAFP41	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP43	15,75	28,67	10,53	0,00	20,00	32,00	11,11	21,05	62,50	20,45
SAFP45	26,48	83,77	42,11	0,00	100,00	32,00	66,67	68,42	100,00	31,82
SAFP47	73,05	76,06	68,42	100,00	100,00	84,00	55,56	73,68	75,00	39,77
SAFP49	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP51	46,37	26,02	26,32	75,00	20,00	41,00	22,22	36,84	25,00	43,18
SAFP53	56,57	49,34	42,11	75,00	60,00	41,00	22,22	52,63	62,50	68,18
SAFP55	82,47	74,17	94,74	100,00	60,00	84,00	72,22	89,47	75,00	51,14
SAFP57	90,73	83,42	100,00	100,00	60,00	72,00	100,00	73,68	100,00	90,91
SAFP59	45,69	83,48	78,95	25,00	100,00	22,00	44,44	89,47	100,00	56,82
SAFP61	40,68	66,61	36,84	25,00	100,00	52,00	50,00	78,95	37,50	48,86
SAFP63	36,10	48,35	52,63	25,00	20,00	52,00	44,44	78,95	50,00	14,77
SAFP65	41,53	48,15	52,63	0,00	60,00	51,00	44,44	63,16	25,00	62,50
SAFP67	32,65	57,44	42,11	0,00	0,00	51,00	77,78	89,47	62,50	37,50
SAFP69	58,57	74,26	36,84	100,00	80,00	52,00	61,11	68,42	87,50	45,45
SAFP71	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP73	44,27	72,03	78,95	25,00	80,00	22,00	66,67	78,95	62,50	51,14
SAFP75	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP77	88,08	87,87	94,74	100,00	100,00	61,00	77,78	73,68	100,00	96,59
SAFP79	71,39	73,21	26,32	100,00	100,00	74,00	38,89	78,95	75,00	85,23
SAFP81	14,22	25,94	15,79	0,00	20,00	32,00	16,67	42,11	25,00	9,09
SAFP83	41,84	80,70	84,21	0,00	100,00	32,00	33,33	89,47	100,00	51,14
SAFP85	87,89	91,81	100,00	100,00	100,00	72,00	77,78	89,47	100,00	79,55
SAFP87	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP89	27,88	32,27	42,11	0,00	20,00	41,00	22,22	36,84	50,00	28,41
SAFP91	42,23	74,52	63,16	25,00	100,00	41,00	38,89	84,21	75,00	39,77
SAFP93	73,32	90,50	89,47	100,00	100,00	72,00	77,78	84,21	100,00	31,82
SAFP95	32,81	68,91	36,84	25,00	100,00	41,00	50,00	63,16	62,50	28,41
SAFP97	59,49	90,35	89,47	25,00	100,00	61,00	66,67	94,74	100,00	62,50
SAFP99	24,81	24,28	42,11	0,00	20,00	31,00	27,78	36,84	12,50	26,14
SAFP101	57,99	86,33	63,16	75,00	100,00	62,00	61,11	84,21	100,00	31,82
SAFP103	90,94	70,42	84,21	100,00	40,00	100,00	66,67	100,00	75,00	79,55
SAFP105	98,68	90,35	94,74	100,00	100,00	100,00	66,67	94,74	100,00	100,00
SAFP107	46,83	35,38	78,95	75,00	40,00	22,00	16,67	47,37	37,50	11,36
SAFP109	74,31	84,87	68,42	100,00	100,00	72,00	50,00	89,47	100,00	56,82
SAFP111	42,10	44,14	73,68	50,00	40,00	22,00	44,44	42,11	50,00	22,73
SAFP113	75,08	58,57	89,47	75,00	60,00	62,00	61,11	63,16	50,00	73,86
SAFP115	78,49	80,57	89,47	100,00	100,00	62,00	61,11	73,68	87,50	62,50
SAFP117	15,69	45,71	5,26	0,00	0,00	20,00	61,11	84,21	37,50	37,50
SAFP119	33,09	46,42	84,21	0,00	40,00	22,00	55,56	52,63	37,50	26,14
SAFP121	54,25	56,36	15,79	75,00	100,00	41,00	33,33	42,11	50,00	85,23
SAFP123	26,48	21,58	15,79	0,00	20,00	64,00	22,22	31,58	12,50	26,14
SAFP125	38,79	44,33	21,05	0,00	20,00	100,00	38,89	68,42	50,00	34,09
SAFP127	77,05	76,88	100,00	100,00	100,00	40,00	55,56	89,47	62,50	68,18
SAFP129	87,78	65,79	100,00	100,00	100,00	100,00	50,00	63,16	50,00	51,14
SAFP131	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
SAFP133	10,30	28,13	15,79	0,00	100,00	22,00	0,00	0,00	12,50	3,41
SAFP135	69,62	90,42	94,74	100,00	100,00	61,00	72,22	89,47	100,00	22,73
SAFP137	90,63	81,67	100,00	100,00	60,00	100,00	66,67	100,00	100,00	62,50
SAFP139	88,60	36,92	89,47	100,00	40,00	74,00	33,33	36,84	37,50	90,91
SAFP141	13,04	65,92	21,05	0,00	100,00	22,00	22,22	78,95	62,50	9,09
SAFP143	11,38	42,59	42,11	0,00	20,00	0,00	44,44	68,42	37,50	3,41

SAFP145	79,86	87,30	100,00	100,00	100,00	74,00	72,22	89,47	87,50	45,45
SAFP147	74,74	47,27	68,42	100,00	60,00	51,00	27,78	26,32	75,00	79,55
SAFP149	18,66	12,15	52,63	0,00	20,00	22,00	5,56	10,53	12,50	0,00
SAFP151	88,52	59,12	63,16	100,00	100,00	100,00	55,56	68,42	12,50	90,91
SAFP153	83,84	83,63	84,21	100,00	100,00	100,00	55,56	78,95	100,00	51,14
SAFP155	55,36	42,75	52,63	50,00	40,00	62,00	38,89	42,11	50,00	56,82
SAFP157	37,48	54,05	42,11	0,00	60,00	51,00	55,56	63,16	37,50	56,82
SAFP159	92,38	80,85	78,95	100,00	100,00	94,00	44,44	78,95	100,00	96,59
TVP1	39,00	46,50	45,00	0,00	0,00	31,00	35,00	76,00	75,00	80,00
TVP2	39,50	80,25	45,00	0,00	100,00	41,00	45,00	76,00	100,00	72,00
TVP3	10,00	31,13	5,00	0,00	0,00	10,00	35,00	52,00	37,50	25,00
TVP4	97,50	83,50	100,00	100,00	100,00	100,00	70,00	64,00	100,00	90,00
TVP5	18,75	28,13	5,00	0,00	0,00	0,00	35,00	40,00	37,50	70,00
TVP6	61,75	87,50	35,00	100,00	100,00	100,00	70,00	80,00	100,00	12,00
TVP7	38,00	35,75	50,00	0,00	0,00	20,00	45,00	48,00	50,00	82,00
TVP8	22,50	9,50	35,00	0,00	0,00	30,00	10,00	28,00	0,00	25,00
TVP9	45,25	57,38	45,00	50,00	50,00	41,00	40,00	52,00	87,50	45,00
TVP10	71,75	58,25	100,00	100,00	100,00	30,00	35,00	48,00	50,00	57,00
TVP11	24,00	13,63	45,00	0,00	0,00	31,00	5,00	12,00	37,50	20,00
TVP12	65,25	74,50	60,00	50,00	100,00	74,00	50,00	48,00	100,00	77,00
TVP13	16,75	21,00	0,00	0,00	0,00	20,00	35,00	24,00	25,00	47,00
TVP14	54,75	70,00	80,00	25,00	50,00	52,00	50,00	80,00	100,00	62,00
TVP15	12,50	6,63	30,00	0,00	0,00	10,00	10,00	4,00	12,50	10,00
TVP16	81,75	48,75	70,00	100,00	100,00	100,00	35,00	60,00	0,00	57,00
TVP17	34,50	28,75	65,00	0,00	0,00	31,00	30,00	60,00	25,00	42,00
TVP18	85,00	84,25	90,00	100,00	100,00	50,00	65,00	72,00	100,00	100,00
TVP19	90,50	79,00	90,00	100,00	100,00	100,00	60,00	56,00	100,00	72,00
TVP20	15,00	14,75	20,00	0,00	0,00	10,00	35,00	24,00	0,00	30,00
TVP21	84,75	68,50	100,00	100,00	50,00	72,00	60,00	64,00	100,00	67,00
TVP22	67,25	66,25	60,00	100,00	75,00	52,00	60,00	80,00	50,00	57,00
TVP23	65,75	83,75	95,00	75,00	100,00	41,00	75,00	60,00	100,00	52,00
TVP24	30,75	39,88	20,00	0,00	0,00	51,00	45,00	52,00	62,50	52,00
TVP25	17,50	24,50	5,00	0,00	0,00	10,00	20,00	28,00	50,00	55,00
TVP26	24,25	12,63	10,00	0,00	0,00	20,00	10,00	28,00	12,50	67,00
TVP27	37,00	38,38	20,00	25,00	0,00	31,00	30,00	36,00	87,50	72,00
TVP28	15,00	65,50	35,00	0,00	100,00	20,00	35,00	52,00	75,00	5,00
TVP29	52,75	67,38	50,00	100,00	100,00	41,00	30,00	52,00	87,50	20,00
TVP30	87,75	75,25	90,00	100,00	100,00	74,00	70,00	56,00	75,00	87,00
TVP31	42,75	47,50	50,00	0,00	50,00	64,00	50,00	40,00	50,00	57,00
TVP32	40,75	56,38	60,00	25,00	75,00	41,00	40,00	48,00	62,50	37,00
TVP33	19,25	8,88	40,00	0,00	0,00	20,00	15,00	8,00	12,50	17,00
TVP34	42,00	55,50	65,00	50,00	50,00	31,00	45,00	52,00	75,00	22,00
CTRL160	84,11	67,37	100,00	100,00	75,00	62,00	40,00	68,75	85,71	74,44
CTRL161	97,22	83,51	100,00	100,00	100,00	100,00	73,33	75,00	85,71	88,89
CTRL162	93,26	47,86	87,50	100,00	75,00	100,00	20,00	25,00	71,43	85,56
CTRL163	72,16	10,37	93,75	75,00	0,00	51,00	6,67	6,25	28,57	68,89
CTRL164	55,25	78,17	50,00	50,00	100,00	41,00	60,00	81,25	71,43	80,00
CTRL165	80,99	50,40	87,50	100,00	100,00	62,00	40,00	18,75	42,86	74,44
CTRL166	91,00	77,40	100,00	100,00	75,00	84,00	53,33	81,25	100,00	80,00
CTRL167	77,11	70,60	75,00	75,00	100,00	84,00	46,67	50,00	85,71	74,44
CTRL168	100,00	91,77	100,00	100,00	100,00	100,00	73,33	93,75	100,00	100,00
CTRL169	59,81	38,56	100,00	25,00	0,00	62,00	53,33	43,75	57,14	52,22
CTRL170	85,10	83,51	87,50	100,00	100,00	84,00	73,33	75,00	85,71	68,89
CTRL171	42,41	45,74	93,75	25,00	75,00	32,00	13,33	37,50	57,14	18,89
CTRL172	74,74	78,75	87,50	75,00	100,00	62,00	40,00	75,00	100,00	74,44
CTRL173	80,84	84,06	81,25	100,00	100,00	51,00	80,00	56,25	100,00	91,11
CTRL174	76,94	91,88	93,75	100,00	100,00	84,00	80,00	87,50	100,00	30,00
CTRL175	71,88	75,52	68,75	100,00	100,00	61,00	33,33	68,75	100,00	57,78
CTRL176	87,88	77,50	87,50	100,00	100,00	84,00	60,00	50,00	100,00	80,00
CTRL177	85,10	85,31	87,50	100,00	100,00	84,00	60,00	81,25	100,00	68,89
CTRL178	74,99	73,04	93,75	50,00	100,00	84,00	60,00	75,00	57,14	72,22
CTRL179	80,94	40,71	93,75	100,00	50,00	100,00	20,00	50,00	42,86	30,00
CTRL180	90,83	52,62	93,75	100,00	50,00	84,00	53,33	50,00	57,14	85,56
CTRL181	89,22	83,85	93,75	100,00	100,00	72,00	66,67	68,75	100,00	91,11
CTRL182	82,47	63,11	68,75	100,00	75,00	100,00	53,33	81,25	42,86	61,11
CTRL183	91,49	64,48	93,75	100,00	50,00	100,00	26,67	81,25	100,00	72,22
CTRL184	62,98	58,87	31,25	100,00	100,00	74,00	53,33	25,00	57,14	46,67
CTRL185	91,61	65,36	100,00	100,00	75,00	72,00	40,00	75,00	71,43	94,44
CTRL186	82,15	87,08	37,50	100,00	100,00	100,00	73,33	75,00	100,00	91,11
CTRL187	94,65	100,00	87,50	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	91,11
CTRL188	82,15	87,08	37,50	100,00	100,00	100,00	73,33	75,00	100,00	91,11
CTRL189	94,61	90,10	100,00	100,00	100,00	84,00	66,67	93,75	100,00	94,44
CTRL190	77,91	35,22	93,75	75,00	25,00	74,00	40,00	18,75	57,14	68,89
CTRL191	92,22	78,82	93,75	100,00	100,00	84,00	73,33	56,25	85,71	91,11

CTRL192	89,04	71,58	87,50	100,00	100,00	72,00	66,67	62,50	57,14	96,67
CTRL193	81,06	56,99	100,00	100,00	100,00	72,00	33,33	37,50	57,14	52,22
CTRL194	100,00	90,31	100,00	100,00	100,00	100,00	80,00	81,25	100,00	100,00
CTRL195	97,60	88,85	93,75	100,00	100,00	100,00	86,67	68,75	100,00	96,67
CTRL196	96,39	93,44	100,00	100,00	100,00	100,00	80,00	93,75	100,00	85,56
CTRL197	62,13	85,83	93,75	25,00	75,00	72,00	93,33	75,00	100,00	57,78
CTRL198	98,44	71,71	93,75	100,00	100,00	100,00	46,67	68,75	71,43	100,00
CTRL199	78,06	13,36	81,25	100,00	0,00	51,00	26,67	12,50	14,29	80,00
CTRL200	84,41	91,98	93,75	75,00	100,00	100,00	86,67	81,25	100,00	68,89
CTRL201	88,75	93,54	100,00	75,00	100,00	100,00	86,67	87,50	100,00	80,00
CTRL202	88,03	91,98	100,00	100,00	100,00	61,00	86,67	81,25	100,00	91,11
CTRL203	61,13	41,37	62,50	50,00	50,00	52,00	33,33	25,00	57,14	80,00
CTRL204	87,53	88,75	100,00	75,00	100,00	84,00	80,00	75,00	100,00	91,11
CTRL205	92,22	81,61	93,75	100,00	100,00	84,00	80,00	75,00	71,43	91,11
CTRL206	78,28	86,98	50,00	100,00	100,00	72,00	66,67	81,25	100,00	91,11
CTRL207	72,94	80,18	100,00	50,00	100,00	84,00	60,00	75,00	85,71	57,78
CTRL208	96,22	88,65	93,75	100,00	100,00	100,00	73,33	81,25	100,00	91,11
CTRL209	96,88	95,00	87,50	100,00	100,00	100,00	80,00	100,00	100,00	100,00
CTRL210	81,52	85,42	68,75	100,00	100,00	74,00	66,67	75,00	100,00	83,33
CTRL211	74,96	70,15	62,50	100,00	100,00	74,00	46,67	62,50	71,43	63,33
CTRL212	99,17	93,44	100,00	100,00	100,00	100,00	80,00	93,75	100,00	96,67
CTRL213	72,85	81,50	93,75	100,00	100,00	51,00	73,33	81,25	71,43	46,67
CTRL214	87,53	75,39	100,00	75,00	100,00	84,00	53,33	62,50	85,71	91,11
CTRL215	50,43	56,10	62,50	25,00	100,00	62,00	33,33	62,50	28,57	52,22
CTRL216	78,68	81,98	87,50	75,00	100,00	100,00	46,67	81,25	100,00	52,22
CTRL217	94,83	83,75	93,75	100,00	100,00	100,00	60,00	75,00	100,00	85,56
CTRL218	60,31	26,83	100,00	25,00	0,00	64,00	60,00	18,75	28,57	52,22
CTRL219	93,78	78,41	100,00	100,00	100,00	84,00	46,67	81,25	85,71	91,11
CTRL220	29,56	79,84	0,00	25,00	100,00	41,00	66,67	81,25	71,43	52,22
CTRL221	92,17	90,21	100,00	100,00	100,00	72,00	73,33	87,50	100,00	96,67
CTRL222	71,57	64,78	87,50	100,00	100,00	41,00	60,00	56,25	42,86	57,78
CTRL223	68,07	56,99	62,50	100,00	100,00	52,00	33,33	37,50	57,14	57,78
CTRL224	59,63	55,43	87,50	50,00	75,00	51,00	33,33	56,25	57,14	50,00
CTRL225	44,08	43,14	68,75	0,00	0,00	22,00	46,67	68,75	57,14	85,56
CTRL226	40,83	58,59	50,00	50,00	100,00	0,00	6,67	56,25	71,43	63,33
CTRL227	49,15	50,19	81,25	0,00	100,00	52,00	26,67	31,25	42,86	63,33
CTRL228	75,08	38,26	75,00	100,00	75,00	62,00	20,00	43,75	14,29	63,33
CTRL229	90,44	100,00	100,00	100,00	100,00	84,00	100,00	100,00	100,00	77,78
CTRL230	94,61	86,98	100,00	100,00	100,00	84,00	66,67	81,25	100,00	94,44
CTRL231	90,25	90,31	100,00	100,00	100,00	61,00	80,00	81,25	100,00	100,00
CTRL232	80,25	42,90	100,00	100,00	0,00	41,00	60,00	68,75	42,86	80,00
CTRL233	96,22	78,62	93,75	100,00	100,00	100,00	60,00	68,75	85,71	91,11
CTRL234	90,83	87,19	100,00	100,00	100,00	100,00	80,00	68,75	100,00	63,33
CTRL235	77,46	87,08	87,50	75,00	100,00	84,00	73,33	75,00	100,00	63,33
CTRL236	64,00	40,79	100,00	25,00	25,00	51,00	53,33	56,25	28,57	80,00
CTRL237	95,17	86,64	100,00	100,00	100,00	84,00	73,33	87,50	85,71	96,67
CTRL238	97,60	91,88	93,75	100,00	100,00	100,00	80,00	87,50	100,00	96,67
CTRL239	93,44	83,96	93,75	100,00	100,00	100,00	73,33	62,50	100,00	80,00
CTRL240	76,02	85,42	68,75	100,00	100,00	72,00	66,67	75,00	100,00	63,33
CTRL241	51,15	37,81	62,50	50,00	100,00	51,00	20,00	31,25	0,00	41,11
CTRL242	89,67	65,57	100,00	100,00	75,00	62,00	53,33	62,50	71,43	96,67
CTRL243	71,22	66,34	75,00	100,00	100,00	41,00	60,00	62,50	42,86	68,89
CTRL244	94,61	83,96	100,00	100,00	100,00	84,00	73,33	62,50	100,00	94,44
CTRL245	92,39	82,19	100,00	100,00	100,00	84,00	60,00	68,75	100,00	85,56
CTRL246	96,39	93,54	100,00	100,00	100,00	100,00	86,67	87,50	100,00	85,56
CTRL247	91,66	69,27	93,75	100,00	100,00	84,00	33,33	43,75	100,00	88,89
CTRL248	91,66	70,25	93,75	100,00	100,00	84,00	53,33	56,25	71,43	88,89
CTRL249	82,33	71,24	68,75	75,00	75,00	100,00	73,33	93,75	42,86	85,56
CTRL250	77,72	70,83	93,75	75,00	75,00	51,00	33,33	75,00	100,00	91,11
CTRL251	90,66	85,07	93,75	100,00	100,00	100,00	73,33	81,25	85,71	68,89
CTRL252	42,44	81,95	100,00	0,00	100,00	62,00	73,33	68,75	85,71	7,78
CTRL253	77,88	71,24	37,50	100,00	75,00	74,00	73,33	93,75	42,86	100,00
CTRL254	81,75	78,62	75,00	100,00	100,00	72,00	60,00	68,75	85,71	80,00
CTRL255	69,88	64,00	62,50	75,00	75,00	62,00	53,33	56,25	71,43	80,00
CTRL256	97,22	96,88	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	87,50	100,00	88,89
CTRL257	71,19	64,11	75,00	100,00	50,00	52,00	60,00	75,00	71,43	57,78
CTRL258	93,50	85,42	100,00	100,00	100,00	74,00	66,67	75,00	100,00	100,00
CTRL259	87,83	74,03	93,75	100,00	100,00	72,00	66,67	43,75	85,71	85,56
CTRL260	99,17	81,95	100,00	100,00	100,00	100,00	73,33	68,75	85,71	96,67
CTRL261	97,22	67,60	100,00	100,00	100,00	100,00	26,67	43,75	100,00	88,89
CTRL262	73,31	51,50	100,00	100,00	25,00	41,00	53,33	56,25	71,43	52,22
CTRL263	95,17	85,31	100,00	100,00	100,00	84,00	60,00	81,25	100,00	96,67
CTRL264	98,61	67,57	100,00	100,00	50,00	100,00	53,33	81,25	85,71	94,44
CTRL265	96,04	91,88	87,50	100,00	100,00	100,00	80,00	87,50	100,00	96,67

CTRL266	97,50	93,54	100,00	100,00	100,00	90,00	86,67	87,50	100,00	100,00
CTRL267	83,33	77,50	100,00	100,00	100,00	70,00	60,00	50,00	100,00	63,33
CTRL268	73,54	65,15	87,50	100,00	100,00	60,00	26,67	62,50	71,43	46,67
CTRL269	86,39	44,08	100,00	100,00	100,00	90,00	6,67	12,50	57,14	55,56
CTRL270	80,56	52,08	81,25	100,00	50,00	61,00	33,33	25,00	100,00	80,00
CTRL271	87,50	85,21	100,00	100,00	100,00	70,00	53,33	87,50	100,00	80,00
CTRL272	75,83	80,63	100,00	100,00	100,00	90,00	60,00	62,50	100,00	13,33
CTRL273	88,89	88,54	100,00	100,00	100,00	70,00	66,67	87,50	100,00	85,56

SAFP = Síndrome antifosfolípide primária; TVP = Trombose venosa profunda; CTRL = controle; QVRS = qualidade de vida relacionada à saúde

1. Guyton AC, Hall JE. Guyton e Hall Fundamentos de Fisiologia. 13 ed: Elsevier; 2016.
2. Asiimwe IG, Zhang EJ, Osanlou R, Krause A, Dillon C, Suarez-Kurtz G, et al. Genetic Factors Influencing Warfarin Dose in Black-African Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2019.
3. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(4):326-36.
4. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009;19(1):3-10.
5. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *J vasc bras.* 2014;13(2).
6. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;16(1-2):17-20.
7. Monroe D, Hoffman M. Theories of Blood Coagulation: Basic Concepts and Recent Updates. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* 6 ed: John Wiley & Sons; 2014.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med.* 1992;326(4):242-50.
9. Garcia ACF, Souza BV, Volpato DE, Deboni LM, Souza MV, Martinelli R, et al. Reality check: use of deep venous thrombosis prophylaxis: from theory to practice. *J Vasc Br.* 2005;4(1):7.
10. Kyrle PA. Deep vein thrombosis. In: Eichinger S, editor. *Viena: Lancet*; 2005. p. 1163-74.
11. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J.* 2017;38(11):785-91.
12. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359(9):938-49.
13. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Patologia Básica. 10 ed: Elsevier; 2013.
14. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18).
15. Godoy J. Risk factors and thromboembolic events. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;1.
16. Kumar M, Cao W, McDaniel JK, Pham HP, Raju D, Nawalinski K, et al. Plasma ADAMTS13 activity and von Willebrand factor antigen and activity in patients with subarachnoid haemorrhage. *Thromb Haemost.* 2017;117(4):691-9.
17. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168-75.
18. Giribela CRG, Gengo R, Hong V, Consolim-Colombo FM. Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. *Rev Bras Hipertens.* 2011;6.

19. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011;16 Suppl 1:S11-21.
20. Antoniadou C, Demosthenous M, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Vlachopoulos C, Toutouza M, et al. Role of asymmetrical dimethylarginine in inflammation-induced endothelial dysfunction in human atherosclerosis. *Hypertension*. 2011;58(1):93-8.
21. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis*. 2009;20(1):15-20.
22. Valadares DF, Soares RRP, Di Giacomo G, Rocha T, Reichert CO, Bydlowski SP. von Willebrand factor and factor VIII in a healthy Brazilian population. Association with ABO blood groups. *Thromb Res*. 2020;188:49-51.
23. Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem*. 1998;67:395-424.
24. Lawrie AS, Stufano F, Canciani MT, Mackie IJ, Machin SJ, Peyvandi F. A comparative evaluation of a new automated assay for von Willebrand factor activity. *Haemophilia*. 2013;19(2):338-42.
25. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e351S-e418S.
26. Abad Rico JI, Llau Pitarch JV, Rocha E. Overview of venous thromboembolism. *Drugs*. 2010;70 Suppl 2:3-10.
27. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):92-7.
28. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):387-91.
29. Louzada Jr P, Voltarelli JC, Donadi EA. Síndrome do anticorpo antifosfolípide. *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*1998.
30. Novaes G. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*2003.
31. Yang HK, Moon KW, Ji MJ, Han SB, Hwang JM. Primary antiphospholipid syndrome presenting with homonymous quadrantanopsia. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;10:208-10.
32. Santamaria JR, Badziak D, de Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. Síndrome antifosfolípide. *An Bras Dermatol*2005. p. 225-39.
33. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;101463.
34. Mezhov V, Segan JD, Tran H, Cicuttini FM. Antiphospholipid syndrome: a clinical review. *Med J Aust*. 2019;211(4):184-8.

35. Cieslik J, Mrozinska S, Broniatowska E, Undas A. Altered plasma clot properties increase the risk of recurrent deep vein thrombosis: a cohort study. *Blood*. 2017.
36. Osaki T, Saito H, Fukumoto Y, Kono Y, Murakami Y, Shishido Y, et al. Risk and incidence of perioperative deep vein thrombosis in patients undergoing gastric cancer surgery. *Surg Today*. 2017.
37. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med*. 2011;270(2):110-22.
38. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
39. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, Foundation AHACoC. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1633-52.
40. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol*. 2008;141(6):757-63.
41. KC K. Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina. *Rev Bras Reumatol*2006.
42. Teles J, Fukuda E, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interaction with antidepressants. São Paulo: Einten; 2012. p. 110-5.
43. Hart R, Veenstra DL, Boudreau DM, Roth JA. Impact of body mass index and genetics on warfarin major bleeding outcomes in a community setting. *The American Journal of Medicine*. 2017.
44. Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology*. 2006;13(3):129-42.
45. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154(3):311-24.
46. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther*. 1997;73(1):67-74.
47. Rettie AE, Eddy AC, Heimark LD, Gibaldi M, Trager WF. Characteristics of warfarin hydroxylation catalyzed by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1989;17(3):265-70.
48. Perera MA, Cavallari LH, Limdi NA, Gamazon ER, Konkashbaev A, Daneshjou R, et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study. *Lancet*. 2013;382(9894):790-6.
49. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(4):365-75.
50. de Oliveira Magalhães Mourão A, Braga Gomes K, Afonso Reis E, Pedra de Souza R, de Freitas Campos EI, Dias Ribeiro D, et al. Algorithm for predicting low maintenance doses of

- warfarin using age and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in Brazilian subjects. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(1):104-13.
51. Walfisch A, Koren G. The "warfarin window" in pregnancy: the importance of half-life. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(10):988-9.
52. Limdi NA, Brown TM, Yan Q, Thigpen JL, Shendre A, Liu N, et al. Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. *Blood.* 2015;126(4):539-45.
53. Heerey A, Barry M, Ryan M, Kelly A. The potential for drug interactions with statin therapy in Ireland. *Ir J Med Sci.* 2000;169(3):176-9.
54. Kudzi W, Ahorhorlu SY, Dzudzor B, Olayemi E, Nartey ET, Asmah RH. Genetic polymorphisms of patients on stable warfarin maintenance therapy in a Ghanaian population. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):507.
55. Kim YB, Ko MJ, Lee DG, Do JG, Hwang JH. CYP2C9 Mutation Affecting the Individual Variability of Warfarin Dose Requirement. *Ann Rehabil Med.* 2012;36(6):857-60.
56. Shrif NE, Won HH, Lee ST, Park JH, Kim KK, Kim MJ, et al. Evaluation of the effects of VKORC1 polymorphisms and haplotypes, CYP2C9 genotypes, and clinical factors on warfarin response in Sudanese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(11):1119-30.
57. Claudio-Campos K, Moneró-Paredes M, Hernández E, Renta J, Duconge J. Low-frequency variants at the. *Pharmacogenomics.* 2019;20(12):891-902.
58. Scott SA, Khasawneh R, Peter I, Kornreich R, Desnick RJ. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. *Pharmacogenomics.* 2010;11(6):781-91.
59. Pimenta JR, Zuccherato LW, Debes AA, Maselli L, Soares RP, Moura-Neto RS, et al. Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered.* 2006;62(4):190-5.
60. Vianna-Jorge R, Perini JA, Rondinelli E, Suarez-Kurtz G. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(1):18-26.
61. Suarez-Kurtz G, Botton MR. Pharmacogenetics of coumarin anticoagulants in Brazilians. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(1):67-79.
62. Yan X, Yang F, Zhou H, Zhang H, Liu J, Ma K, et al. Effects of VKORC1 Genetic Polymorphisms on Warfarin Maintenance Dose Requirement in a Chinese Han Population. *Med Sci Monit.* 2015;21:3577-84.
63. Krajciová L, Dezirová L, Petrovič R, Luha J, Turčáni P, Chandoga J. Frequencies of polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 genes influencing warfarin metabolism in Slovak population: implication for clinical practice. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(9):563-8.
64. Farzamikia N, Sakhinia E, Afrasiabirad A. Pharmacogenetics-Based Warfarin Dosing in Patients With Cardiac Valve Replacement: The Effects of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms. *Lab Med.* 2017;49(1):25-34.
65. Khoshmohabat H, Paydar S, Kazemi HM, Dalfardi B. Overview of Agents Used for Emergency Hemostasis. *Trauma Mon.* 2016;21(1):e26023.

66. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):397-404.
67. Presti C, Miranda JR F, Pânico MDB, Matielo MF. TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. Projeto Diretrizes SBACV2015.
68. Tian Y, Luo J, Cao Q, Bai C, Magovia S. Life quality changes within 26 month after the non-surgical treatment in patients with deep vein thrombosis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):5999-6007.
69. Ciconelli RM, Soárez PC, Kowalski CC, Ferraz MB. The Brazilian Portuguese version of the Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI-GH) Questionnaire. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(6):325-32.
70. Campolina AG, Ciconelli RM. [SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life]. *Acta Reumatol Port.* 2008;33(2):127-33.
71. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus.* 2013;22(1):18-25.
72. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
73. Chacon-Cortes D, Haupt LM, Lea RA, Griffiths LR. Comparison of genomic DNA extraction techniques from whole blood samples: a time, cost and quality evaluation study. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):5961-6.
74. Clark NP, Hoang K, Delate T, Horn JR, Witt DM. Warfarin Interaction With Hepatic Cytochrome P-450 Enzyme-Inducing Anticonvulsants. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(1):172-8.
75. Perini JA, Struchiner CJ, Silva-Assunção E, Santana IS, Rangel F, Ojopi EB, et al. Pharmacogenetics of warfarin: development of a dosing algorithm for brazilian patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(6):722-8.
76. Santos PC, Marcatto LR, Duarte NE, Gadi Soares RA, Cassaro Strunz CM, Scanavacca M, et al. Development of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm and its performance in Brazilian patients: highlighting the importance of population-specific calibration. *Pharmacogenomics.* 2015;16(8):865-76.
77. Chan CH, Pieper IL, Fleming S, Friedmann Y, Foster G, Hawkins K, et al. The effect of shear stress on the size, structure, and function of human von Willebrand factor. *Artif Organs.* 2014;38(9):741-50.
78. Zhou J, Jia YQ, Jiang H, Yang YM, Deng CQ. [Application of collagen-binding assay for von Willebrand disease]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2004;35(1):126-9.
79. Sasano M, Ohno M, Fukuda Y, Nonen S, Hirobe S, Maeda S, et al. Verification of pharmacogenomics-based algorithms to predict warfarin maintenance dose using registered data of Japanese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(7):901-11.

80. Zuily S, Rat AC, Regnault V, Kaminsky P, Mismetti P, Ninet J, et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2015;24(11):1161-8.
81. van Miert JHA, Kooistra HAM, Veeger NJGM, Westerterp A, Piersma-Wichers M, Meijer K. Quality of life after switching from well-controlled vitamin K antagonist to direct oral anticoagulant: Little to GAIN. *Thromb Res*. 2020;190:69-75.
82. Cervera R. Lessons from the "Euro-Phospholipid" project. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):174-8.
83. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-5.
84. Linnemann B. Antiphospholipid syndrome - an update. *Vasa*. 2018;47(6):451-64.
85. StatPearls. 2020.
86. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics*. 1996;6(5):429-39.
87. Bonnabry P, Leemann T, Dayer P. Role of human liver microsomal CYP2C9 in the biotransformation of lornoxicam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;49(4):305-8.
88. Kamal El-Din MA, Farhan MS, El Shiha RI, El-Kaffas RM, Mousa SM. Frequency of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms and their influence on warfarin dose in Egyptian pediatric patients. *Paediatr Drugs*. 2014;16(4):337-41.
89. Andrade RB, Amador MAT, Cavalcante GC, Leitão LPC, Fernandes MR, Modesto AAC, et al. Estimating Asian Contribution to the Brazilian Population: A New Application of a Validated Set of 61 Ancestry Informative Markers. *G3 (Bethesda)*. 2018;8(11):3577-82.
90. Parra EJ, Botton MR, Perini JA, Krithika S, Bourgeois S, Johnson TA, et al. Genome-wide association study of warfarin maintenance dose in a Brazilian sample. *Pharmacogenomics*. 2015;16(11):1253-63.
91. Shah RR. Genotype-guided warfarin therapy: Still of only questionable value two decades on. *J Clin Pharm Ther*. 2020.
92. Yang D, Kuang H, Zhou Y, Cai C, Lu T. Height, VKORC1 1173, and CYP2C9 Genotypes Determine Warfarin Dose for Pediatric Patients with Kawasaki Disease in Southwest China. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(1):29-37.
93. Sr K, G B, Jain S, Moorthy N, Manjunath SC, Christopher R. Prosthetic valve thrombosis - association of genetic polymorphisms of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14365.
94. Shendre A, Dillon C, Limdi NA. Pharmacogenetics of warfarin dosing in patients of African and European ancestry. *Pharmacogenomics*. 2018;19(17):1357-71.
95. Tavares LC, Marcatto LR, Soares RAG, Krieger JE, Pereira AC, Santos PCJL. Association Between. *Front Pharmacol*. 2018;9:542.
96. Soares RA, Santos PC, Machado-Coelho GL, do Nascimento RM, Mill JG, Krieger JE, et al. CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms are differently distributed in the Brazilian population according to self-declared ethnicity or genetic ancestry. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(8):957-63.

97. Kaye JB, Schultz LE, Steiner HE, Kittles RA, Cavallari LH, Karnes JH. Warfarin Pharmacogenomics in Diverse Populations. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1150-63.
98. Vargens DD, Petzl-Erler ML, Suarez-Kurtz G. Distribution of CYP2C polymorphisms in an Amerindian population of Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110(4):396-400.
99. Praxedes MFS, Martins MAP, Mourão AOM, Gomes KB, Reis EA, Souza RP, et al. Non-genetic factors and polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1: predictive algorithms for TTR in Brazilian patients on warfarin. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(2):199-209.
100. Lima MV, Ribeiro GS, Mesquita ET, Victor PR, Vianna-Jorge R. CYP2C9 genotypes and the quality of anticoagulation control with warfarin therapy among Brazilian patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(1):9-15.
101. Al-Eitan LN, Almasri AY, Khasawneh RH. Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy. *Saudi Pharm J*. 2019;27(4):484-90.
102. Rouleau-Mailloux É, Shahabi P, Dumas S, Feroz Zada Y, Provost S, Hu J, et al. Impact of regular physical activity on weekly warfarin dose requirement. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(2):328-35.
103. Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. *Med J Aust*. 2019;210(11):516-24.
104. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1290.
105. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics*. 2002;12(3):251-63.
106. Flora DR, Rettie AE, Brundage RC, Tracy TS. CYP2C9 Genotype-Dependent Warfarin Pharmacokinetics: Impact of CYP2C9 Genotype on R- and S-Warfarin and Their Oxidative Metabolites. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(3):382-93.
107. Marques H, Freitas J, Medeiros R, Longatto-Filho A. Methodology for single nucleotide polymorphism selection in promoter regions for clinical use. An example of its applicability. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2016;7(3):126-36.
108. Qayyum A, Najmi MH, Mansoor Q, Irfan M, Naveed AK, Hanif A, et al. Frequency of Common VKORC1 Polymorphisms and Their Impact on Warfarin Dose Requirement in Pakistani Population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(2):323-9.
109. Topić E, Stefanović M, Samardžija M. Association between the CYP2C9 polymorphism and the drug metabolism phenotype. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(1):72-8.
110. Rad F, Hamidpour M, Dorgalaleh A, Poopak B. The Effect of Demographic Factors and VKORC1 1639 G>A Genotypes on Estimated Warfarin Maintenance Dose in Iranian Patients Under Warfarin Therapy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2019;35(1):167-71.
111. da Silveira MMBM, Melo LA, Gomes FMF, Andrade LJCB, Serur IP, Piscoya ICV, et al. Polymorphisms of. *Appl Clin Genet*. 2019;12:151-9.

112. Nahar R, Saxena R, Deb R, Parakh R, Shad S, Sethi PK, et al. CYP2C9, VKORC1, CYP4F2, ABCB1 and F5 variants: influence on quality of long-term anticoagulation. *Pharmacol Rep.* 2014;66(2):243-9.
113. Al-Eitan LN, Almasri AY, Khasawneh RH. Impact of. *Genes (Basel).* 2018;9(12).
114. Li Y, Zhu J, Ding J. VKORC1 -1639G/A and 1173 C/T Genetic Polymorphisms Influence Individual Differences in Warfarin Maintenance Dose. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015;19(9):488-93.
115. Shahidi M. Thrombosis and von Willebrand Factor. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:285-306.
116. SAÚDE MD. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand. In: Especializada DdA, editor. 1 ed. Brasil: Editora do Ministério da Saúde; 2008. p. 44.
117. Cugno M, Borghi MO, Lonati LM, Ghiadoni L, Gerosa M, Grossi C, et al. Patients with antiphospholipid syndrome display endothelial perturbation. *J Autoimmun.* 2010;34(2):105-10.
118. Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Tsuda K, et al. Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(6):622-30.
119. Nascimento NM, Bydlowski SP, Soares RP, de Andrade DC, Bonfá E, Seguro LP, et al. ABO blood group in primary antiphospholipid syndrome: influence in the site of thrombosis? *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(3):374-8.
120. Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, et al. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem.* 2001;130(4):475-80.
121. Mackworth-Young CG, Andreotti F, Harmer I, Loizou S, Pottinger BE, Pearson JD, et al. Endothelium-derived haemostatic factors and the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol.* 1995;34(3):201-6.
122. Meireles Rezende S. Disorders of homeostasis: bleeding disorders 2010; 20.
123. Lopez-Castaneda S, Valencia-Hernández I, Arean C, Godínez-Hernández D, Viveros-Sandoval ME. Von Willebrand Factor: Multimeric Structure and Functional Activity in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Oral Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(4):647-54.
124. Christersson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Alings M, De Caterina R, et al. Effect of apixaban compared with warfarin on coagulation markers in atrial fibrillation. *Heart.* 2019;105(3):235-42.
125. Ng DL, Gan GG, Chai CS, Chee KH, Tan KL, Tan SB, et al. Comparing quality of life and treatment satisfaction between patients on warfarin and direct oral anticoagulants: a cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1363-73.

126. Wang Y, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control. *Thromb Res*. 2014;133(4):550-4.
127. Keita I, Aubin-Auger I, Lalanne C, Aubert JP, Chassany O, Duracinsky M, et al. Assessment of quality of life, satisfaction with anticoagulation therapy, and adherence to treatment in patients receiving long-course vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1625-34.
128. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:22.
129. Kahn SR, Julian JA, Kearon C, Gu CS, Cohen DJ, Magnuson EA, et al. Quality of life after pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(1):8-23.e18.
130. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, Jaffer IH, Agnelli G, Baglin T, et al. Venous thrombosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15006.
131. van Korlaar IM, Vossen CY, Rosendaal FR, Bovill EG, Cushman M, Naud S, et al. The impact of venous thrombosis on quality of life. *Thromb Res*. 2004;114(1):11-8.
132. Hernández-Molina G, González-Pérez I, Pacheco-Molina C, Cabral AR. Quality of life in patients with antiphospholipid syndrome is related to disease burden and anticoagulant therapy. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(6):755-9.
133. Georgopoulou S, Efrimidou S, MacLennan SJ, Ibrahim F, Cox T. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: description of population and health-related quality of life (HRQoL) using the SF-36. *Lupus*. 2015;24(2):174-9.
134. Hasan SS, Teh KM, Ahmed SI, Chong DW, Ong HC, Naina B. Quality of life (QoL) and International Normalized Ratio (INR) control of patients attending anticoagulation clinics. *Public Health*. 2015;129(7):954-62.
135. Anthony T, Jones C, Antoine J, Sivess-Franks S, Turnage R. The effect of treatment for colorectal cancer on long-term health-related quality of life. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):44-9.
136. Corbi IS, Dantas RA, Pelegrino FM, Carvalho AR. Health related quality of life of patients undergoing oral anticoagulation therapy. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(4):865-73.
137. Schipper H. Guidelines and caveats for quality of life measurement in clinical practice and research. *Oncology (Williston Park)*. 1990;4(5):51-7; discussion 70.
138. Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Xie R, Dzahini O, Vadher B, Brown A, et al. Associations between illness beliefs, medication beliefs, anticoagulation-related quality of life, and INR control: Insights from the Switching Study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):497-507.
139. Yiu AW, Bajorek BV. Health literacy and knowledge in a cohort of Australian patients taking warfarin. *Pharm Pract (Granada)*. 2018;16(1):1080.
140. Kim JH, Song YB, Shin DH, Kim JS, Choi JO, On YK. How well does the target INR level maintain in warfarin-treated patients with non-valvular atrial fibrillation? *Yonsei Med J*. 2009;50(1):83-8.

141. Saffian SM, Duffull SB, Wright D. Warfarin Dosing Algorithms Underpredict Dose Requirements in Patients Requiring ≥ 7 mg Daily: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(2):297-304.
142. Helin TA, Joutsu-Korhonen L, Asmundela H, Niemi M, Orpana A, Lassila R. Warfarin dose requirement in patients having severe thrombosis or thrombophilia. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(8):1684-91.

Apêndice A – Requisitos básicos para doação de sangue – Fundação Pró-Sangue

Requisitos básicos para doação de sangue

Na triagem de doadores, a Fundação Pró-Sangue obedece a normas nacionais e internacionais. O alto rigor no cumprimento dessas normas visa oferecer segurança e proteção ao receptor e ao doador.

Abaixo estão listados os requisitos básicos e alguns dos principais impedimentos temporários e definitivos para doação de sangue. **No entanto, esta lista não esgota os motivos de impedimentos para doação**, de forma que outras informações prestadas por você durante a triagem clínica serão consideradas para definir se está apto para doar sangue nesse momento.

Requisitos básicos

- » Estar em boas condições de saúde.
- » Ter entre 16 e 69 anos, desde que a primeira doação tenha sido feita até 60 anos (menores de 18 anos, clique para ver documentos necessários e formulário de autorização).
- » Pesar no mínimo 50kg.
- » Estar descansado (ter dormido pelo menos 6 horas nas últimas 24 horas).
- » Estar alimentado (evitar alimentação gordurosa nas 4 horas que antecedem a doação).
- » Apresentar documento original com foto recente, que permita a identificação do candidato, emitido por órgão oficial (Carteira de Identidade, Cartão de Identidade de Profissional Liberal, Carteira de Trabalho e Previdência Social, Carteira Nacional de Habilitação e RNE-Registro Nacional de Estrangeiro*).

* Consulte impedimentos temporários abaixo.

Impedimentos temporários

- » Resfriado: aguardar 7 dias após desaparecimento dos sintomas.
- » Gravidez.
- » 90 dias após parto normal e 180 dias após cesariana.
- » Amamentação (se o parto ocorreu há menos de 12 meses).
- » Ingestão de bebida alcoólica nas 12 horas que antecedem a doação.
- » Tatuagem / maquiagem definitiva nos últimos 12 meses.
- » Situações nas quais há maior risco de adquirir doenças sexualmente transmissíveis: aguardar 12 meses.
- » Qualquer procedimento endoscópico (endoscopia digestiva alta, colonoscopia, rinoscopia etc): aguardar 6 meses.
- » Extração dentária (verificar uso de medicação) ou tratamento de canal (verificar medicação): por 7 dias.
- » Cirurgia odontológica com anestesia geral: por 4 semanas.
- » Acupuntura: se realizada com material descartável: 24 horas; se realizada com laser ou sementes: apto; se realizada com material sem condições de avaliação: aguardar 12

meses.

- » Vacina contra gripe: por 48 horas.
- » Herpes labial ou genital: apto após desaparecimento total das lesões.
- » Herpes Zoster: apto após 6 meses da cura (vírus Varicella Zoster).
- » Brasil: estados como Acre, Amapá, Amazonas, Rondônia, Roraima, Maranhão, Mato Grosso, Pará e Tocantins são locais onde há alta prevalência de malária. Quem esteve nesses estados deve aguardar 12 meses para doar, após o retorno.
- » EUA: quem esteve nesse país deve aguardar 30 dias para doar, após o retorno.
- » Europa: quem morou na Europa após 1980, verificar aptidão para doação no (11) 4573-7800.
- » Malária: quem esteve em países com alta prevalência de malária deve aguardar 12 meses após o retorno para doar. (critério semelhante ao dos estados brasileiros com prevalência elevada de malária).
- » Febre Amarela: quem esteve em região onde há surto da doença deve aguardar 30 dias para doar, após o retorno; se tomou a vacina, deve aguardar 04 semanas; se contraiu a doença, deve aguardar 6 meses após recuperação completa (clínica e laboratorial).

Impedimentos definitivos

- » Hepatite após os 11 anos de idade. *
- » Evidência clínica ou laboratorial das seguintes doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue: Hepatites B e C, AIDS (vírus HIV), doenças associadas aos vírus HTLV I e II e Doença de Chagas.
- » Uso de drogas ilícitas injetáveis.
- » Malária.
- * Hepatite após o 11º aniversário: Recusa Definitiva. Hepatite B ou C após ou antes dos 10 anos: Recusa definitiva. Hepatite por Medicamento: apto após a cura e avaliado clinicamente; . Hepatite viral (A): após os 11 anos de idade, se trouxer o exame do diagnóstico da doença, será avaliado pelo médico da triagem.

Confira outros impedimentos à doação no link "Quem não pode doar".

Respeitar os intervalos para doação

- » Homens - 60 dias (máximo de 04 doações nos últimos 12 meses).
- » Mulheres - 90 dias (máximo de 03 doações nos últimos 12 meses).

http://www.prosangue.sp.gov.br/artigos/requisitos_basicos_para_doacao.html

Apêndice B – Questionário de qualidade de vida relacionada à saúde SF-36

Nome:.....
 Data:.....Sexo:.....Idade:.....
 Função exercida no trabalho:.....Grau de escolaridade:.....
 Medicamentos:.....

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente..... 1 ()
 Muito boa..... 2 ()
 Boa 3 ()
 Ruim..... 4 ()
 Muito ruim..... 5 ()

2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde geral, **agora**?

Muito melhor agora do que há um ano atrás..... 1 ()
 Um pouco melhor agora do que há um ano atrás..... 2 ()
 Quase a mesma coisa do que há um ano atrás..... 3 ()
 Um pouco pior agora do que há um ano atrás..... 4 ()

3. Os seguintes itens sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido à sua saúde**, você tem dificuldades para fazer essas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Vigorosas , que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos	1 ()	2 ()	3 ()
b) Atividades moderadas , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1 ()	2 ()	3 ()
c) Levantar ou carregar mantimentos	1 ()	2 ()	3 ()
d) Subir vários lances de escada	1 ()	2 ()	3 ()
e) Subir um lance de escadas	1 ()	2 ()	3 ()
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1 ()	2 ()	3 ()
g) Andar mais de 1 km	1 ()	2 ()	3 ()
h) Andar vários quarteirões	1 ()	2 ()	3 ()
i) Andar um quarteirão	1 ()	2 ()	3 ()
j) Tomar banho ou vestir-se	1 ()	2 ()	3 ()

4. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, **como consequência de sua saúde física**?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1 ()	2 ()
b) Realizou menos tarefas do que de gostaria?	1 ()	2 ()
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1 ()	2 ()
d) Teve dificuldades para fazer seu trabalho ou outras atividades?	1 ()	2 ()

5. Durante as **últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com outra atividade regular diária, **como consequência de algum problema emocional** (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1 ()	2 ()
b) Realizou menos tarefas do que de gostaria?	1 ()	2 ()
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1 ()	2 ()
d) Teve dificuldades para fazer seu trabalho ou outras atividades?	1 ()	2 ()

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma alguma..... 1 ()
 Ligeiramente..... 2 ()
)
 Moderadamente..... 3 ()
)
 Bastante..... 4 ()
)
 Extremamente..... 5 ()

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma..... 1 ()
 Muito leve..... 2 ()
 Leve..... 3 ()
 Moderada..... 4 ()
 Grave..... 5 ()
 Muito grave..... 6 ()

8. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto a dor interferir com o seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho fora como dentro de casa)?

De forma alguma..... 1 ()
 Ligeiramente..... 2 ()
)
 Moderadamente..... 3 ()
 Bastante..... 4 ()
)
 Extremamente..... 5 ()

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor, dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente.

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()

e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua **saúde física ou problemas emocionais** interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Todo o tempo..... 1 ()

A maior parte do tempo..... 2 ()

Alguma parte do tempo..... 3 ()

Uma pequena parte do tempo..... 4 ()

Nenhuma parte do tempo..... 5 ()

11. O quanto **verdadeiro** ou **falso** é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Efetivamente falsa
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
b) Eu sou saudável quanto qualquer outra pessoa que conheço	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
c) Eu acho que minha saúde vai piorar	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()
d) Minha saúde é excelente	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()	5 ()

TOMA ANTICOAGULANTE?

Qual?.....

Quanto miligramas (mg)?.....

Quanto comprimidos?.....

Apêndice C – Pontuação e cálculo do questionário SF-36

	Questão	Limites	Variação
Capacidade funcional	3 (a+b+c+d+e+f+g+h+i+j)	10, 30	20
Aspectos físicos	4 (a+b+c+d)	4, 8	4
Dor	7 + 8	2, 12	10
Estado geral de saúde	1 + 11 (a+b+c+d)	5, 25	20
Vitalidade	9 (a+e+g+i)	4, 16	12
Aspectos sociais	6 + 10	2, 10	8
Aspectos emocionais	5 (a+b+c+d)	4, 8	4
Saúde mental	9 (b+c+d+f+h)	5, 25	20

Escala transformada = $\frac{[\text{Valor obtido} - \text{Valor mais baixo}]}{\text{Variação}} \times 100$

Exemplo:

Capacidade Funcional = 21

Valor mais baixo = 10

Variação = 20

$$\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

Apêndice D – Termo de consentimento livre e esclarecido **HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP****Termo de consentimento livre e esclarecido****Dados da pesquisa:**

Título: Impacto do tratamento com varfarina e da lesão vascular na qualidade de vida relacionada à saúde de indivíduos com síndrome antifosfolípide primária e trombose venosa profunda

Pesquisador(a) principal: Sérgio Paulo Bydlowski

Unidade do HCFMUSP: Laboratório de genética e hematologia molecular – Divisão de pesquisa e biologia molecular (LIM 31)

Convidamos o(a) Sr(a). para participar desta pesquisa com intuito de auxiliar o tratamento de anticoagulação oral. Pretende-se estudar polimorfismos em dois genes (*VKORC1* e *CYP2C9*) envolvidos no metabolismo do anticoagulante oral varfarina e verificar a qualidade de vida em saúde. Será realizada uma coleta de questionário sobre qualidade de vida e uma coleta de sangue (10 mL) por punção periférica venosa do antebraço para pesquisa de exames que serão realizados no Laboratório de Genética e Hematologia Molecular - LIM 31 do HCFMUSP. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos: dor da punção da agulha e eventual arroxamento no local em que será realizada a punção para coleta de sangue para os exames;

Detalhes da pesquisa:

1. Benefícios para o participante: Não há benefício direto para o participante;
2. Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos pelos quais os pacientes podem optar: Não há;
3. Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.
O principal investigador é Dr. Sérgio Paulo Bydlowski, que pode ser encontrado no endereço: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 1º andar – Sala 43 – Laboratório de Genética e Hematologia Molecular.
Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br
4. É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento do estudo sem prejudicar seu tratamento na instituição;
5. Direito de confidencialidade: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, mas não serão divulgadas a identificação de nenhum paciente;
6. Há o direito de ser mantido informado(a) sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores;
7. Despesas e compensações: não há despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

8. É compromisso do pesquisador utilizar os dados e o material obtido somente para este estudo;
9. Avaliação do risco da pesquisa: (X) Mínimo () Baixo () Médio () Maior
10. Duração da pesquisa: 4 anos

Consentimento

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Impacto do tratamento com varfarina e da lesão vascular na qualidade de vida relacionada à saúde de indivíduos com síndrome antifosfolípide primária e trombose venosa profunda”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável, Giovanna Di Giacomo, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal

• Sujeito da pesquisa

Nome: _____

Documento de identidade (nº): _____ Sexo: ()F ()M
 Data de nascimento: ____/____/____ Telefone: (____) _____

Endereço: _____ Nº _____ CEP: _____

Complemento: _____ Bairro: _____

• Responsável legal

Natureza (grau de parentesco, tutor, etc): _____

Documento de identidade (nº): _____ Sexo: ()F ()M
 Data de nascimento: ____/____/____ Telefone: (____) _____

Endereço: _____ Nº _____ CEP: _____

Complemento: _____ Bairro: _____

 Assinatura do paciente/responsável legal

Data: ____/____/____

Para o responsável do projeto: “Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente/representante legal para a participação deste estudo”

 Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ____/____/____